

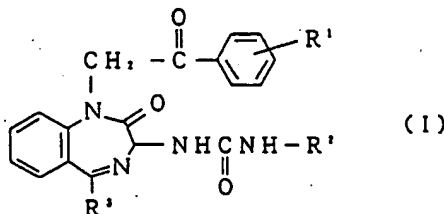


## 特許協約条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 243/24, A61K 31/55		(11) 国際公開番号 WO 94/00438	
A1		(43) 国際公開日 1994年1月6日 (06.01.1994)	
(21) 国際出願番号 PCT/J93/00844 (22) 国際出願日 1993年6月22日 (22. 06. 93) (30) 優先権データ 特願平4/189826 1992年5月24日 (24. 06. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/J9) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) フェーリング ビー ヴィ (FERRING B.V.) (NL/NL) 2003 エルエス ハーレム フルスウィットウェグ6 Haarlem, (NL) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤正人 (SATO, Masato) (JP/J9) 〒305 茨城県つくば市の宮二丁目5番9-321 Ibaraki, (JP) 岡本芳典 (OKAMOTO, Yoshinori) (JP/J9) 〒305 茨城県つくば市の宮二丁目5番9-207 Ibaraki, (JP) 古塩裕之 (KOSHIO, Hiroyuki) (JP/J9) 〒305 茨城県つくば市の宮二丁目5番9-228 Ibaraki, (JP) 西田明彦 (NISHIDA, Akito) (JP/J9) 〒315-01 茨城県新治郡八郷町大字柿岡1029番地37 Ibaraki, (JP) 宮田桂司 (MIYATA, Keiji) (JP/J9) 〒305 茨城県つくば市吾妻4丁目1番5-101 太田光昭 (OHTA, Mitsuaki) (JP/J9) 〒300-24 茨城県筑波郡谷和原村絹の台三丁目9番地11 Ibaraki, (JP) ライダー ハミッシュ (RYDER, Hamish) (GB/GB) サザンブトン エスオー2 5エーカー ビットルン ディーンロード79 Southampton, (GB)		ケンドリック デビッド エー (KENDRICK, David A.) (GB/GB) ハンプシャー エスオー5 5エーカー イーストレイ サザンブトンロード258 Hampshire, (GB) センプル グレアム (SEMPLE, Graeme) (GB/GB) サザンブトン エスオー4 4エーカー マーチウッド エバーグリーンクロス4 Southampton, (GB) セルケ マイケル (SZELKE, Michael) (GB/GB) ロムシー エスオー51 0ビーエス ブレックフィールド サウスビュー Romsey, (GB) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, BY, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), CI (OAPI特許), CM (OAPI特許), CZ, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GN (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, KZ, LK, LU (欧州特許), MC (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MN, MR (OAPI特許), MW, NE (OAPI特許), NL (欧州特許), NO, NZ, PL, PT (欧州特許), PT, RO, RU, SD, SE (欧州特許), SK, SN (OAPI特許), TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), UA, US, VN. 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : NOVEL BENZODIAZEPINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規ベンゾジアゼピン誘導体

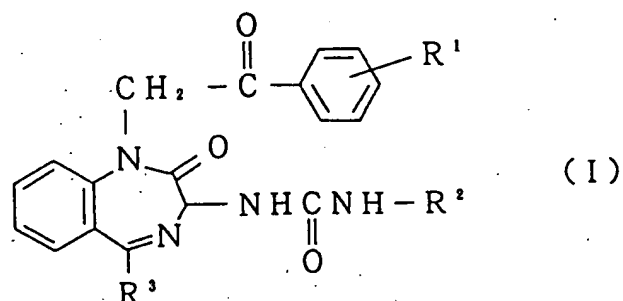


## (57) Abstract

A novel benzodiazepine derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds are useful as medicines, in particular, for treating and preventing diseases in which CCK-B receptor and gastrin receptor participate, because they have CCK-B receptor antagonism, gastrin receptor antagonism and the effect of inhibiting gastric juice secretion.

(57) 要約

本発明は、一般式 (I)



で示される新規ベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬的に許容される塩に関する。本発明化合物又はその製薬的に許容される塩は医薬殊に CCK-B 受容体拮抗作用、ガストリン受容体拮抗作用及び胃酸分泌抑制作用を有していることから、CCK-B 受容体及びガストリン受容体が関与する疾患の治療及び予防に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

## 明 細 書

## 新規ベンゾジアゼピン誘導体

## 5 技術分野

本発明は、医薬殊に CCK-B 受容体拮抗作用及び／又はガストリン受容体拮抗作用を有する新規ベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬的に許容される酸もしくは塩基の塩に関する。

## 10 背景技術

従来、ベンゾジアゼピン誘導体に関しては、ベンゾジアゼピン受容体に作用する中枢神経作用薬（向精神薬）を開発することを目的として数多くの合成研究が行われている。最近になり、一部のベンゾジアゼピン誘導体が CCK-A（コレシストキニン-A）受容体拮抗作用及び CCK-B（コレシストキニン-B）受容体拮抗作用を示すことが報告されている。

15

また、CCK-B 受容体拮抗作用の強い化合物がペントガストリン刺激による胃酸分泌を抑制することが報告されている（Eur. J. Pharmacol., 162, 273-280, 1989）。

20

## 発明の開示

25

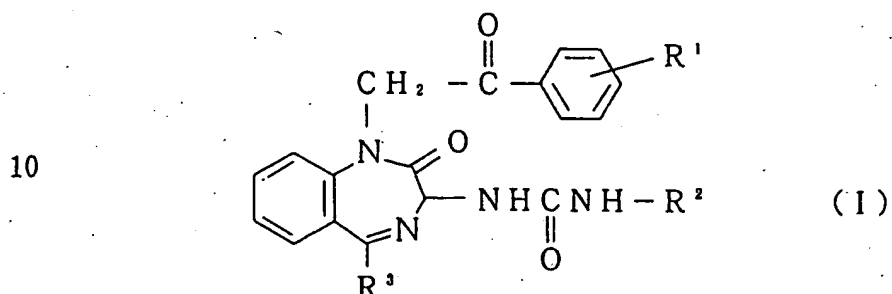
本発明者等は、先の出願（WO 92/11246）において、従来知られていた特開昭 63-238069 号公報記載の化合物と化学構造上明確に異なり、薬効においては顕著に優れた効果を有する新規ベンゾジアゼピン誘導体を開示した。当該化合物は薬効が極めて優れているため臨床効果が期待されているが、従来知られている

ベンゾジアゼピン誘導体と同じく経口投与における吸収が懸案となっていた。

本発明者等は上記の課題を鑑み更に合成研究を発展させ、経口投与においても優れた効力の期待できる新規ベンゾジアゼピン誘導体

5 を見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、一般式 (I)



(式中の記号は次の意味を示す。)

$R^1$  : 水素原子、低級アルキル基又は水酸基。

15  $R^2$  : (a)少なくとも1つの下記置換基で置換されたフェニル基 : 置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基又は3乃至7員含窒素複素環基 ; (b)ピリジル基 ; 或いは(c)ベンズイミダゾリル基。

20  $R^3$  : フェニル基又はピリジル基。但し、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基であり、そして $R^2$  が低級アルキル置換フェニル基であるとき、 $R^3$  はピリジル基である。)で示される新規ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩に関する。

25 本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。低級アルキル基としては、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖の飽和炭化水素基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、

ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

少なくとも一つの置換基で置換されたフェニル基中の置換基としては以下のものが挙げられる。

5 置換されていてもよいアミノ基としては、未置換のアミノ基、1乃至2個の低級アルキル基および/または低級アシル基によって置換されたアミノ基が挙げられる。

上記置換されていてもよいアミノ基中、モノーもしくはジ-低級アルキルアミノ基としては、炭素数1乃至6個を有するアルキル基を1乃至2個有するアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、tert-ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。

また、モノーもしくはジ-低級アシルアミノ基としては、炭素数1乃至6個を有するアシル基を1乃至2個を有するアミノ基を意味し、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、ジホルミルアミノ基、ジアセチルアミノ基、ジプロピオニルアミノ基が挙げられる。

低級アシル低級アルキルアミノ基としては、例えばホルミルメチルアミノ基、アセチルメチルアミノ基、プロピオニルメチルアミノ基、ホルミルエチルアミノ基、アセチルエチルアミノ基、プロピオニルエチルアミノ基等が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロ

ポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボ  
ニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカル  
ボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカル  
ボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチル  
5 オキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシル  
オキシカルボニル基等が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基としては、未置換のカルバ  
モイル基またはカルボキシ低級アルキル基（又はその低級アルキル  
エステル体）で置換されたカルバモイル基である。ここにカルボキ  
10 シ低級アルキル基（又はその低級アルキルエステル体）で置換され  
たカルバモイル基としては、例えばカルボキシメチルカルバモイル  
基、1-カルボキシエチルカルバモイル基、2-カルボキシエチル  
カルバモイル基、1-カルボキシプロピルカルバモイル基、2-カル  
ボキシプロピルカルバモイル基、3-カルボキシプロピルカルバ  
15 モイル基、2-カルボキシ-1-メチルエチルカルバモイル基、1-  
カルボキシ-1-メチルエチルカルバモイル基、メトキシカルボ  
ニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイ  
ル基、プロポキシカルボニルメチルカルバモイル基、イソプロポキ  
シカルボニルメチルカルバモイル基、ブトキシカルボニルメチルカ  
20 ルバモイル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル  
基等が挙げられる。

「3乃至7員含窒素複素環基」としては、例えばアジリジニル基、  
アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ヘキサヒドロ  
アゼピニル基、ピロリジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、  
25 ピペラジニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基、トリ  
アジニル基、テトラゾリル基等が挙げられる。

本発明化合物は不整炭素原子を有しており、異性体（光学異性体、光学活性体、ラセミ体）が存在する。

従って本発明化合物には、これら異性体の単離されたものあるいは混合物が含まれる。

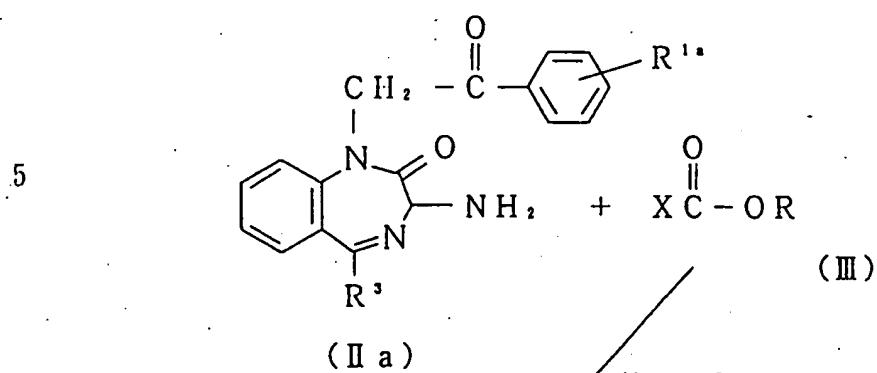
5       また、本発明化合物は、水和物、エタノール等の溶媒との溶媒和物、結晶多形として単離される場合もあり、本発明にはこれらのものが含まれる。

10       本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。製薬的に許容される酸との塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩やギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、炭酸塩、ピクリン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。製薬的に許容される塩基との塩としては、  
15       ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の無機塩基との塩やジメチルアミン、ジェチルアミン又はグルカミンなどのアミノ糖等の有機塩基との塩が挙げられる。

#### 製造法

20       本発明化合物（I）は、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。

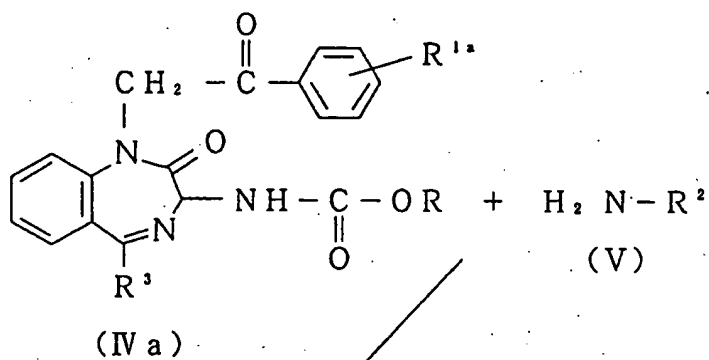
## 第一製法



第1工程

10

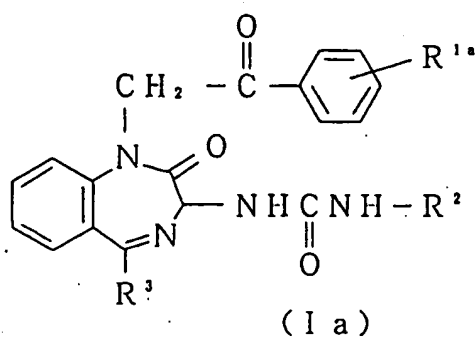
15



第2工程

20

25





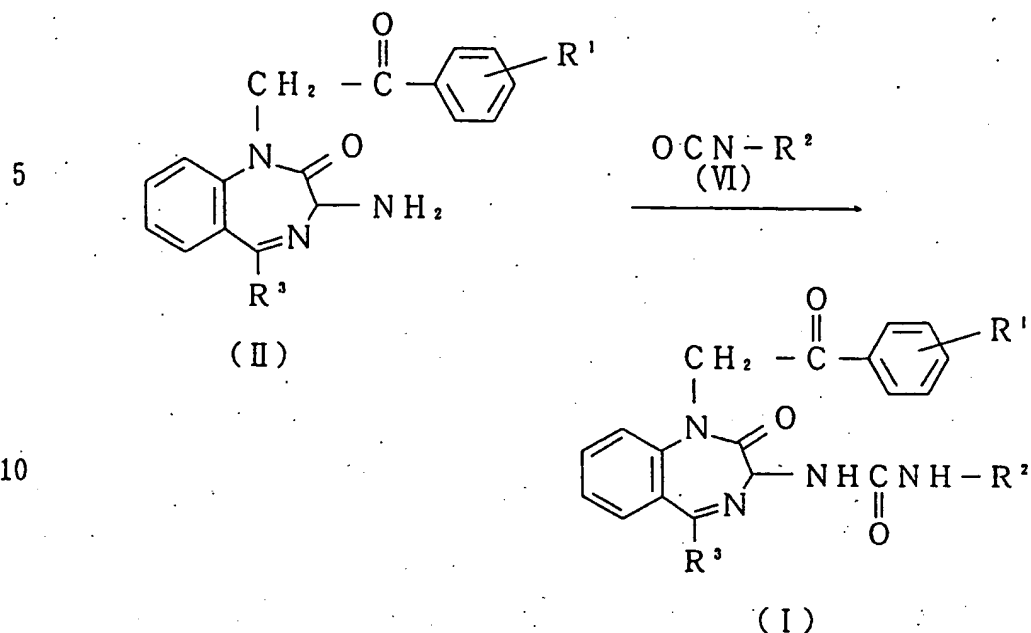
(式中、 $R^1$ は水素原子又は低級アルキル基を意味し、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記の意味を示し、 $R$ は低級アルキル基、フェニル基、4-ニトロフェニル基を、 $X$ はハロゲン原子を意味する。)

5 本発明化合物(I a)は一般式(II a)で示されるアミン化合物に、その反応対応量の一般式(III)で示される炭酸ハロゲン化合物を反応させ一般式(IV a)で示されるカルバミン酸エステルとしたのち(第1工程)、更に反応対応量の一般式(V)で示されるアミン化合物を反応させること(第2工程)によって得ることができる。

10 一般式(III)で示される炭酸ハロゲン化合物としては、例えばイソブチル炭酸クロライド、メチル炭酸クロライド、エチル炭酸ブロマイド、フェニル炭酸クロライド、4-ニトロフェニル炭酸クロライド等である。また、反応を促進させるために炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、 $N,N$ -ジメチルアニリンの如き塩基の存在下に反応を行うのが有利な場合がある。

15 反応溶媒としては、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の不活性溶媒であればいずれでもよい。反応温度は、一般式  
20 (II a)で示されるアミノ化合物と一般式(III)で示される炭酸ハロゲン化合物との反応においては冷却下乃至室温下に、また、ここで得られた一般式(IV a)で示されるカルバミン酸エステルと一般式(V)で示されるアミン化合物との反応においては室温下乃至加熱下に設定される。

## 第二製法



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記の意味を示す。)

15 本発明化合物 (I) は、一般式 (II) で示されるアミン化合物と、その反応対応量の一般式 (VI) で示される市販の、あるいは用時調製により得られるイソシアナート化合物とを反応させることにより得ることができる。

20 この反応は、N、N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、n-ヘキサン等の反応に不活性な溶媒中、攪拌しながら通常室温乃至加熱下で行われる。

その他の製造法

25 目的化合物を製造するためのその他の方法として一般式 (I) における置換基を相互に変換する次の方法がある。

1 : 本発明化合物のうち  $R^2$  にカルボキシル基を有しているものは、

対応する低級アルキルエステル化合物をメタノール、エタノール、ジクロロメタン等の溶媒中に溶解させ、この溶液に水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の塩基性水溶液を加え、室温乃至加温下で攪拌したのちにこの反応液に塩酸、硫酸などの酸性水溶液を加えることにより、製造することができる。

2 : 本発明化合物  $R^2$  にカルバモイル基を有しているものは、対応するカルボキシル基を有する化合物を常法によりアミド化すればよい。このアミド化はカルボン酸化合物をベンゼン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の不活性溶媒中に溶解させ、この溶液に反応  
10 対応量のハロゲン酸エステルおよび塩基を加え、混合酸無水物に導いた後、反応対応量または過剰量のアミン化合物を加え、室温下乃至加温下で攪拌すればよい。

3 : 本発明化合物  $R^2$  にアミノ基を有しているものは、対応するアシルアミノ化合物を加水分解すればよい。この加水分解はアミド化合物をアセトン、ベンゼン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等  
15 不活性溶媒中に懸濁させ、この懸濁液に反応対応量の塩酸、硫酸、硝酸等の酸を加え室温下乃至加温下で攪拌すればよい。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のままあるいはその塩として単離され、精製される。

20 単離、精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

また、ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法、例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法などによ  
25 って立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

## 産業上の利用可能性

本発明の化合物は極めて優れたCCK-B受容体拮抗作用、ガストリン受容体拮抗作用及び胃酸分泌抑制作用を有する。本発明化合物はまた経口投与で顕著な胃酸分泌抑制作用を示すことを特徴とする。以下にそれらの作用を測定方法と共に示す。

## (1) CCK-B受容体に対する結合作用：

## 測定法

SDラット約100匹を無麻酔下で断頭後、速やかに全脳を摘出した。この全脳を10倍量の0.32Mショ糖水溶液でテフロンガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズした。ホモジネートを冷却遠心機により、900G、10分間遠心分離し、その上清をさらに11,500G、15分間遠心分離した。得られた沈渣を0.08% Triton X-100、50mM Tris-HCl 緩衝液 (pH7.4) に懸濁した。この懸濁液を30分間放置後、再び11,500G、15分間の遠心分離を行い、その沈渣を5mMおよび50mM Tris-HCl 緩衝液を用いて遠心分離操作により2回ずつ洗浄した。この沈渣を50mM Tris-HCl 緩衝液に懸濁し、-80℃に凍結保存したものを膜標品とした。

膜標品を室温融解後、10mM HEPES緩衝液 (130mM NaCl、5mM MgCl<sub>2</sub>・1mM EGTA、0.25mg/ml bacitracin, pH6.5) で希釈し、[<sup>125</sup>I] BH-CCK-8存在下に、25℃で120分間インキュベート後、吸引濾過によりB/F分離を行った。非特異的結合は1μMのCCK-8存在下で決定した。受容体に結合した標識リガンドの量はγ-カウンターで計測した。標識リガンドの受容体への最大結合量を100%とし、被験薬の結合阻害曲線よりK<sub>i</sub> (CCK-B) 値を求めた。

本発明化合物の  $IC_{50}$  値は  $0.03 \sim 10 \text{ nM}$  であった。

以下に具体例を示す。

5

10

	CCK-B binding $IC_{50}$ (nM)
US 4,820,834 実施例 281 記載の化合物	29.0
実施例 3 の化合物	0.17
実施例 21 の化合物	0.16
実施例 35 の化合物	2.14

(2) ペンタガストリン刺激による胃酸分泌抑制作用

15

(a) ラット静脈内投与における抑制効果

20

(i) 測定法：ウレタン ( $1.25 \text{ g/kg}$  腹腔内投与) により麻酔したラットの気管にカニユーレを挿入後開腹し、胃・十二指腸部を露出した。噴門部結紮後、前胃部にポリエチレン性カニユーレを装置した。さらに、十二指腸に小切開を施し、切開部より胃内方向にポリエチレン製カニユーレを挿入した。カニユーレを固定するために幽門部を結紮した。

25

生理食塩水 (pH 7.0 に調整) を  $3 \text{ ml/min}$  の速度で、前胃部から幽門部方向へ灌流した。灌流液を pH-スタット (東亜電波工業製、AUT-201) で連続滴定することにより胃酸分泌を測定した。連続滴定は、滴定終点を pH 7.0 とし、 $25 \text{ mM}$  水酸化ナトリウム溶液を滴下することにより行った。結果は 10 分毎の胃酸分析  $\mu\text{Eq/}$

10分)として求めた。ペントガストリン ( $15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ )  
を静脈内投与した。ペントガストリン注入後酸分泌は亢進し、注入  
後60分で最大値に達し安定する。その後、被検薬を静脈内投与し、  
胃酸分泌を測定した。ペントガストリン注入後の最大値を100%  
とし、被検薬投与後の胃酸分泌量から、胃酸分泌抑制率を算出した。  
本試験においてラットはウイスター系ラット、SD系ラットの2種  
の動物を用いたが、ここではSD系ラット的具体例を以下に示す。

本発明化合物は  $0.1 \mu\text{mol}/\text{kg}$  投与において9~89%の胃酸分  
泌抑制効果を示す。

以下に具体例を示す。

	胃酸分泌抑制率/投与量
US 4,820,834 実施例 281 記載の化合物	15% ( $1 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )
実施例 3 の化合物	63% ( $0.1 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )
実施例 21 の化合物	74% ( $0.1 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )
実施例 35 の化合物	76% ( $0.1 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )

(ii) 測定法：一晩絶食した雄性ビーグル犬 (7~12 kg) を使用し、GOF麻酔下開腹した。胃体部を大弯と並行して切断後、縫  
合閉鎖した小胃内に金属性ポーチを留置し、Heidenhainポーチ犬を  
作成した。術後2ヶ月以上経過し、健康状態の良好な犬を実験に供

した。それぞれのボーチ犬は1週間間隔で使用した。

1 8時間絶食した1群3～5匹のHeidenhainボーチ犬にペントガストリン ( $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ) を持続注入し、ボーチから自然に落下する胃液を15分毎に採取した。胃液中の酸濃度は自動滴定装置 (comtite-7、平沼産業) を用いてpH 7.0までの滴定に要する0.05 N NaOHの量から計算し、胃液量との積を酸排出量とした。

ペントガストリンの持続注入開始3時間後に被検薬物を経口投与し、15分毎の胃酸分泌に対する抑制率を求めることにより薬物の効果を判定した。

	胃酸分泌抑制率/投与量
US 4,820,834 実施例 281 記載の化合物	0% ( $100 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )
実施例 3の化合物	5.7% ( $10 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )
実施例 21の化合物	90% ( $10 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )
実施例 35の化合物	83% ( $1 \mu\text{mol}/\text{kg}$ )

以上の実験より、本発明の化合物は、CCK-B受容体拮抗作用及びペントガストリン刺激胃酸分泌抑制作用を有していることから、CCK-B受容体及びガストリン受容体が関与する疾患の治療及び予防に有用である。

かかる疾患の例としては、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性

食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、ガストリン感受性痔等の消化器系疾患や、食欲調節系の障害、痛み、不安等の中樞神経系の障害等が挙げられる。

5 化合物（I）、その薬理学的に許容される塩、又はその水和物の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カ  
10 カオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経粘膜剤等による非経口投与のいずれの形態でもよく、また全身的あるいは  
15 局所的に行われる。

投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人 1 人当たり、1 日につき 0.1～100 mg、好ましくは 1～50 mg の範囲で 1 日 1 回から数回に分け経口投与されるかまたは成人 1 人当たり、1 日につき 0.05 mg～50 mg の範囲で、  
20 1 日 1 回から数回に分け静脈内投与されるか、または、1 日 1 時間～24 時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

25 発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物を用いた製剤の調製例を以下に説明する。



## 調製例（錠剤）

	組 成	20 mg錠 40 mg錠	
		20 mg	40 mg
5	実施例の化合物	20 mg	40 mg
	乳 糖	73.4	80
	コンスターチ	18	20
	ヒドロキシプロピルセルロース	4	5
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	4	4.2
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	0.8
10	合 計	120 mg	150 mg

## 20 mg錠の調製法

実施例の化合物100 g、乳糖367 g、コンスターチ90 gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）を使用して均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液200 gを噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これにカルボキシメチルセルロースカルシウム20 g、ステアリン酸マグネシウム3 gを加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所製）で7 mm×8.4 Rの臼杆を使用して1錠当たり120 mgの錠剤とした。

## 20 40 mg錠の調製法

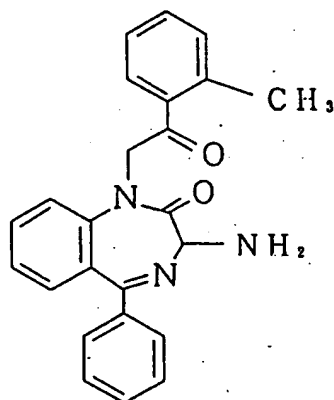
実施例の化合物140 g、乳糖280 g、コンスターチ70 gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）を使用して均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液175 gを噴霧して造粒した。乾燥後、20メッシュの篩を通し、これにカルボキシメチルセルロースカルシウム14.7 g、ステアリン酸マグネシウム2.8 gを加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所製）で7.5 mm

× 9 R の臼杵を使用して 1 錠当たり 150 mg の錠剤とした。

次に実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明する。なお、実施例で使用する原料化合物のうち、新規なものについては参考例または実施例中で製造例を示す。

5 以下、MP、MS 及び NMR はそれぞれ融点、質量分析値及び該磁気共鳴スペクトルを示す。

参考例 1 (実施例 4, 5, 7, 8, 16 および 18 の原料化合物)



(a) 1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 12.12 g、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン 16.40 g、トリカプリルメチルアンモニウムクロリド 0.27 g、トルエン 180 ml の混液に、氷冷下、水酸化ナトリウム 29.55 g 及び水 60 ml の混液を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。有機層を分取し、水層をトルエン 450 ml で抽出した。有機層を合わせ、水 150 ml で 4 回、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

20

溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (3 : 2 ~ 1 : 1) 混液の溶出区分を酢酸エチル-n-ヘキサン混液より再結晶して、1, 3

25

ージヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2  
H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを14.78 g得た。

MP 119~121°C

MS EI (m/z) : 368 (M<sup>+</sup>)

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ : 2.46 (3H, s), 3.93 (1H, d),

4.87 (1H, d), 5.14 (2H, d),

7.05~7.75 (13H, m)

(b) 上記で得られた化合物14.70 g、トルエン205 mlの混液  
10 に-20°Cでカリウムtert-ブトキシド11.19 gを加え20  
分間攪拌した。亜硝酸イソアミル7.01 gを10分間で滴下し、-  
20~-15°Cで1.5時間攪拌した。反応液を氷水410 g、酢酸  
20 ml、酢酸エチル410 mlの混液に注ぎ1時間攪拌後分取し、水  
層を酢酸エチル200 mlで抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食  
15 塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサン混液よ  
り粉末化し、少量の原料を含む1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メ  
チルフェナシル)-3-オキシミド-5-フェニル-2H-1,  
4-ベンゾジアゼピン-2-オンを12.33 g得た。この一部をシ  
20 リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキ  
サン(1:1)混液の溶出区分を酢酸エチル-n-ヘキサン混液よ  
り再結晶して純粋な標品を得た。

MP 222~227°C

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N, O, として)

25	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.53	4.82	10.57

実験値 72.37 4.91 10.32

MS EI (m/z) : 397 (M<sup>+</sup>)

NMR (DMSO, TMS内部標準)

$\delta$  : 2.33 (3H, s), 5.35 (2H, s),

5 7.10~7.90 (13H, m), 11.08 (1H, s)

(c) 上記で得られた化合物 20.98 g、5%ルテニウム-カーボン粉末 4.20 g 及びメタノール 420 ml の混液を水素ガス加圧下 (8 kg/cm<sup>2</sup>)、60°C で 23 時間攪拌した。反応液の触媒を除き、溶媒を留去して得られた残渣 19.07 g にアセトニトリル 285 ml、  
10 (±)-マンデル酸 7.57 g のアセトニトリル 100 ml 溶液を順次加えた。室温で 1 時間攪拌した後、析出した結晶を濾取後、アセトニトリル 65 ml で洗浄し、3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・マンデル酸塩を 16.36 g 得た。

15 MP 146~150°C

MS FAB, Pos. (m/z) : 384 (M<sup>+</sup> + 1)

NMR (DMSO, TMS内部標準)

$\delta$  : 2.33 (3H, s), 4.64 (1H, s),

4.86 (1H, s), 5.35 (2H, s),

20 6.22 (4H, br), 7.23~7.85 (18H, m)

上記で得られたマンデル酸塩を塩化メチレン 0.25 規定水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより遊離の 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンが得られた。

25 MS FAB, Pos. (m/z) : 384 (M<sup>+</sup> + 1)

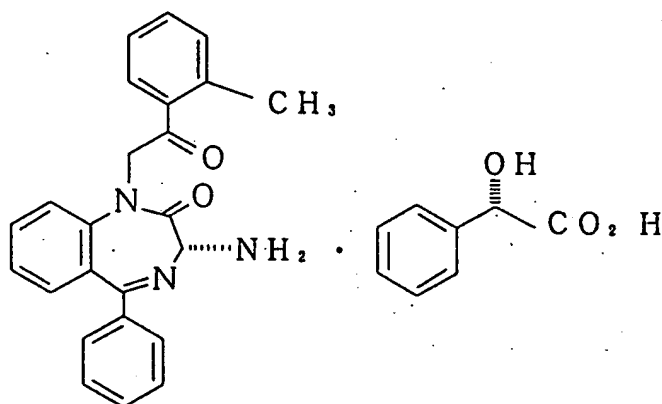
NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 2.10 (2H, br, s), 2.44 (3H, s),  
 4.62 (1H, s), 5.20 (2H, s),  
 7.10~7.69 (13H, m)

参考例 2 (実施例 1, 3, 6, 13 および 14 の原料化合物)

5

10



15

20

3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-  
 5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン 2.75  
 g のアセトニトリル 55 ml 溶液に (S)-(+)-マンデル酸 0.98  
 g を加え室温で攪拌する。30 分後、3,5-ジクロロサリチルア  
 ルデヒド 41 mg を加え、さらに 18 時間攪拌する。析出した結晶を  
 濾取し、アセトニトリル 15 ml で洗浄し、(R)-3-アミノ-1,  
 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-  
 2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸  
 塩 2.94 g を得た。

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +152.5^\circ$  (C=1.00, MeOH)

MP 157~160°C

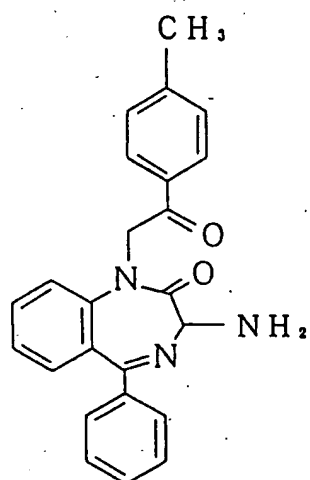
元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub> として)

25

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.76	5.46	7.85

実験値 71.64 5.49 7.79

参考例 3 (実施例 17 の原料化合物)



参考例 1 と同様にして参考例 3 の化合物を得た。

(a) 生成化合物 : 1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナ  
シル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オ  
ン

MS · EI (m/z) : 368 (M<sup>+</sup>)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (3H, s), 3.93 (1H, d),

4.88 (1H, d), 5.26 (2H, d),

7.06 ~ 7.85 (13H, m)

(b) 生成化合物 : 1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナ  
シル)-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾ  
ジアゼピン-2-オン

原料化合物 : 1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナ  
シル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オ  
ン

MP 221~224°C

元素分析値 (C, H, N, O, として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.53	4.82	10.57
5 実験値	72.45	4.91	10.39

MS EI (m/z) : 397 (M<sup>+</sup>)

NMR (DMSO, TMS内部標準)

δ : 2.36 (3H, s), 5.52 (2H, d),

7.24~7.94 (13H, m), 11.07 (1H, s)

10 (c) 生成化合物 : 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物 : 1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-3-オキシミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾ  
15 ジアゼピン-2-オン

MS FAB; Pos. (m/z) : 384 (M<sup>+</sup> + 1)

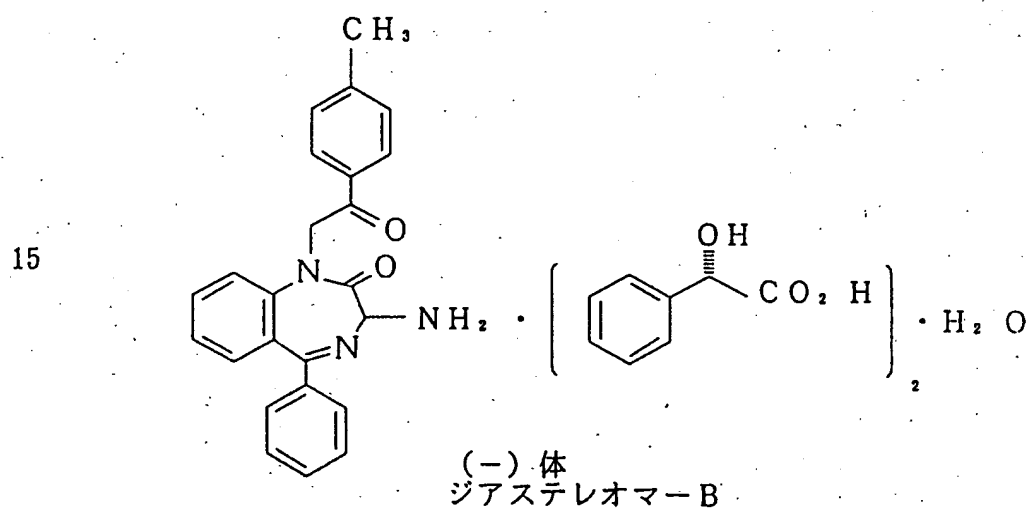
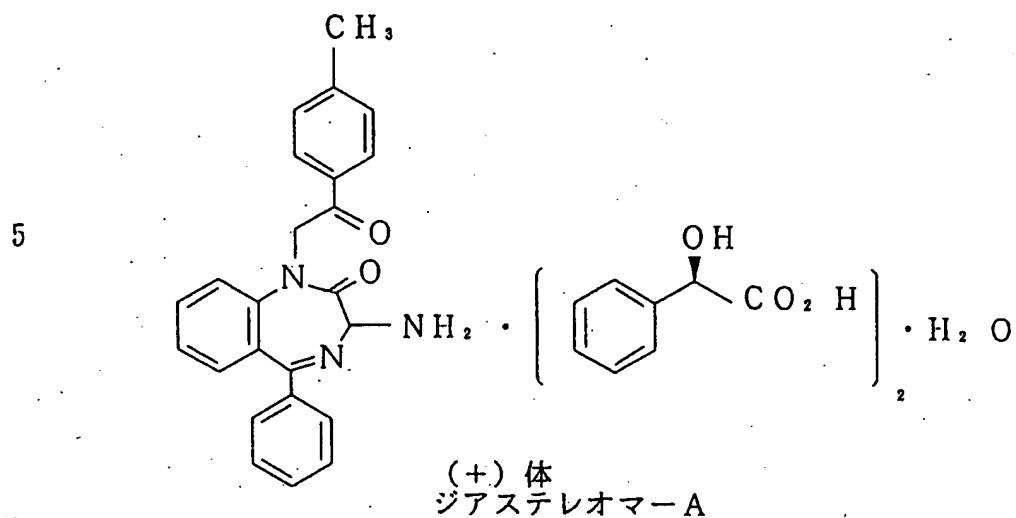
NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ : 2.00 (2H, br, s), 2.34 (3H, s),

4.66 (1H, s), 5.34 (2H, s),

20 7.16~7.88 (13H, m)

参考例 4 (実施例 21, 22, 25, 28 及び 29 の原料)



- 20 (a) 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナ  
シル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オ  
ン 200 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml 及び N-(t-  
ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン 116 mg の混液に、  
氷冷下ジフェニルホスホリルアジド 172 mg 及びトリエチルアミン  
25 63 mg を加え、氷冷下で 1 時間、室温で一晩攪拌した。反応液に  
10% クエン酸水溶液 20 ml を加え、酢酸エチル-トルエン (2 :



1) 50 mlで抽出し、抽出液を飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をn-ヘキサンにて結晶化し結晶を濾取し、n-ヘキサンで洗浄し、1, 1-ジメチルエチル [(R)-2-[[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチル] カルバメートを324 mg得た。

MS FAB, Pos. (m/z): 631 (M<sup>+</sup> + 1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.40 (9H, s), 2.33 (3H, s),  
3.00~3.30 (3H, m),  
5.20~5.40 (2H, m),  
5.59~5.62 (1H, m),  
7.10~7.83 (20H, m)

(b) 1, 1-ジメチルエチル [(R)-2-[[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチル] カルバメート300 mgに氷冷下4規定塩酸-酢酸エチル溶液1.2 mlを加え氷冷下1時間攪拌した。反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液にてpH 9とし酢酸エチル10 mlで2回抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、2 (R)-アミノ-N-[[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] ベンゼンプロパンアミドのジアステレオマーA (以

下、化合物(b)-Aと呼ぶ) 89 mg (R f 値 0.58) 及びジアステレオマー B (以下、化合物(b)-Bと呼ぶ) を 53 mg (R f 値 0.45) を得た。

化合物(b)-A

5 MS FAB, Pos. ( $m/z$ ) : 531 ( $M^+ + 1$ )

NMR ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 2.32 (3H, s), 2.82 (1H, dd),  
3.38 (1H, dd), 3.71 (1H, dd),  
5.28, 5.35 (each 1H, each d),  
10 5.70 (1H, d), 7.10~7.90 (20H, m),  
8.90 (1H, d)

R f 値 0.58, 展開溶媒 酢酸エチル

化合物(b)-B

MS FAB, Pos. ( $m/z$ ) : 531 ( $M^+ + 1$ )

15 NMR ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 2.32 (3H, s), 2.70 (1H, dd),  
3.37 (1H, dd), 3.75 (1H, dd),  
5.26, 5.38 (each 1H, each d),  
5.68 (1H, d), 7.10~7.90 (20H, m),  
20 8.98 (1H, d)

R f 値 0.45, 展開溶媒 酢酸エチル

(c) 上記(b)工程で得られた化合物(b)-A 89 mg 及びジクロロメタン 0.5 ml の混液に、フェニルイソチオシアネート 25 mg 及びジクロロメタン 0.5 ml の混液を滴下し室温で 15 時間攪拌した。反応液の  
25 溶媒に留去し、残留物を n-ヘキサンを加え析出した結晶を濾取して、1-[(1-[(2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェニル

シル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼ  
 ピン - 3 - イル] アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニル] プロブ - 2  
 (R) - イル] - 3 - フェニルチオウレア (化合物(c) - A と呼ぶ)  
 を 91 mg 得た。

- 5 一方、上記(b)工程で得られた化合物(b) - B 53 mg を用いて上記と  
 同様にして、1 - { [ 1 - { 2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチ  
 ルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベン  
 ゾジアゼピン - 3 - イル] アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニル] プ  
 ロブ - 2 (R) - イル] - 3 - フェニルチオウレア (化合物(c) - B)  
 10 60 mg を得た。

化合物(c) - A

MS FAB, Pos. (m/z) : 666 (M<sup>+</sup> + 1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

- δ : 2.33 (3H, s), 3.34 ~ 3.45 (2H, m),  
 15 5.23, 5.34 (each 1H, each d),  
 5.41 (1H, d), 5.60 (1H, d),  
 6.80 ~ 8.00 (26H, m)

化合物(c) - B

MS FAB, Pos. (m/z) : 666 (M<sup>+</sup> + 1)

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (3H, s), 3.35 ~ 3.42 (2H, m),  
 5.20, 5.37 (each 1H, each d),  
 5.37 (1H, d), 5.60 (1H, d),  
 6.80 ~ 7.95 (26H, m)

- 25 (d) 上記化合物(c) - A 83 mg にトリフルオロ酢酸 0.15 ml を加え  
 室温で 3 時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し残留物をシリカゲル

カラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール＝  
20：1で溶出した。溶出物をジクロロメタンに溶解した後、1規  
定水酸化ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥後、溶媒を減圧留去し、(+)-3-アミノ-1,3-ジヒ  
5 ドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,  
4-ベンゾジアゼピン-2-オン(化合物(d)-Aと呼ぶ)29mgを  
得た。

一方、上記(c)工程で得られた化合物(c)-B 60mgを用いて上記と  
同様にして、(-)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'  
10 -メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジア  
ゼピン-2-オン(化合物(d)-Bと呼ぶ)19mgを得た。

#### 化合物(d)-A

MS FAB, Pos. (m/z) : 384 (M<sup>+</sup> + 1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

15  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 4.63 (1H, s),  
5.31 (2H, s), 7.14~7.84 (13H, m)

#### 化合物(d)-B

MS FAB, Pos. (m/z) : 384 (M<sup>+</sup> + 1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

20  $\delta$  : 2.33 (3H, s), 4.63 (1H, s),  
5.31 (2H, s), 7.14~7.84 (13H, m)

(e) 上記化合物(d)-A 15mg、(R)-(-)-マンデル酸10  
mg及び含水ベンゼン1.5mlの懸濁液を加熱して溶解した後放冷した。  
析出した結晶を濾取し(+)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1  
25 -(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベ  
ンゾジアゼピン-2-オン・2[(R)-マンデル酸塩]・1水和

物（ジアステレオマーA、実施例18の原料）を15mg得た。

一方、上記化合物(d)-B 9mg及び(S)-(+)-マンデル酸 8mgを用いて上記と同様に処理して、(-)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2[(S)-マンデル酸塩]・1水和物（ジアステレオマーB、実施例19の原料）を8mg得た。

#### ジアステレオマーA

比旋光度  $[\alpha]_D = +47.96$  (C=1.03, MeOH)

10 元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2 C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	68.07	5.57	5.95
実験値	68.23	5.33	5.96

#### ジアステレオマーB

15 比旋光度  $[\alpha]_D = -50.68$  (C=1.10, MeOH)

NMR (DMSO, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.34 (3H, s), 4.89 (1H, s),  
5.08 (2H, s), 5.25~5.40 (2H, m),  
7.10~7.85 (18H, m)

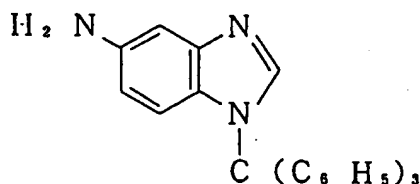
20 (f) 3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン 2.16g、(R)-(-)-マンデル酸 1.71g、3,5-ジクロロサリチルアルデヒド 32mg及び含水ベンゼン 20mlの懸濁液を加熱し、溶解した後室温に放冷した。

25 前記(e)で得られたジアステレオマーAを少量加えた後、室温で3日間攪拌した。析出した結晶を濾取し、(+)-3-アミノ-1,

3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-  
2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2[(R)-マンデ  
ル酸塩]・1水和物を3.00g得た。この化合物の比旋光度及び核  
磁気共鳴スペクトル(NMR)は前記(e)のジアステレオマーAと完  
全に一致した。

上記と同様に処理して3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-  
メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジア  
ゼピン-2-オン200mg、(S)-(+)-マンデル3.159mg  
及び3,5-ジクロロサリチルアルデヒド3mgを用いて(-)-3  
-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4-メチルフェナシル)-5  
-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2  
[(S)-マンデル酸塩]・1水和物を226mg得た。このものの  
理化学的性状は前記(e)のジアステレオマーBと完全に一致した。

参考例5(実施例27の原料)



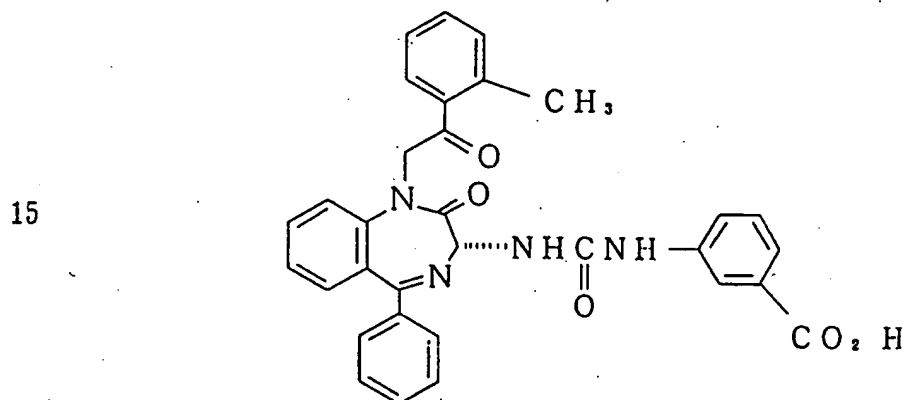
(a) 5-ニトロベンズイミズゾール1gをN,N-ジメチルホル  
ムアミド10mlに溶解し、トリエチルアミン0.85ml及びトリフェ  
ニルメチルクロライド1.71gを加え、室温で18時間攪拌した。  
反応液に飽和重曹水10ml、ジクロロメタン30mlを加え、有機層  
を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
乾燥した。溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール(30:1)混  
液の溶出区分より、5-ニトロ-1-トリフェニルメチルベンズイ

ミダゾールを2.47 g得た。

(b) 5-ニトロ-1-トリフェニルメチルベンズイミダゾール  
1.5 gをエタノール45 mlに溶解し、ハイドロサルファイドナトリウム2 gの水溶液5 mlを加え、1時間加熱還流した。反応液を冷却  
5 した後、溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール(30:1)混液の溶出区分より、5-アミノ-1-トリフェニルメチルベンズイミダゾールを163 mg得た。

MS EI (m/z) : 375 (M<sup>+</sup>)

# 実施例 1



(R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェニル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩1.159 gをジクロロメタン20 ml  
20 に溶解し、0.25規定水酸化ナトリウム水溶液15 mlを加え10分間攪拌した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、得られた遊離アミンのテトラヒドロフラン10 ml溶液にトリエチルアミン0.2 mlを加え、0℃で  
25 30分間攪拌した。反応液にクロロギ酸4-ニトロフェニル302

mgを加え、室温で1時間攪拌した。

反応液の溶媒を留去し、残留物をN,N-ジメチルホルムアミド  
5 mlに溶解し、3-アミノ安息香酸170 mg、トリエチルアミン  
300  $\mu$ lを加え、45℃で22時間攪拌した。反応液を室温に戻  
し、酢酸エチル10 ml、0.3規定塩酸水溶液10 mlを加え、有機層  
5 を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
溶媒留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
に付し、ジクロロメタン-メタノール(20:1)混液の溶出区分  
をジクロロメタン-エーテルより再結晶して、(R)-[3-[2,  
10 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-  
フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイ  
ド]安息香酸を266 mg得た。

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +128.3^\circ$  (C=0.49, DMF)

MP 226~229℃(分解)

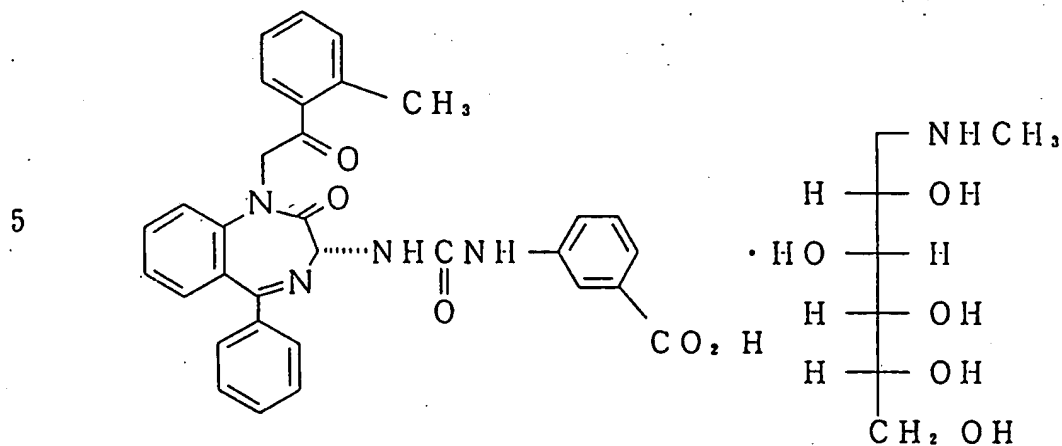
15 元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> · 0.2 H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.86	4.84	10.18
実験値	69.84	4.78	10.15

MS FAB, Pos. (m/z): 547 (M<sup>+</sup> + 1)

20 実施例2





- 10 (R) - [3 - {2, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナ  
シル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼ  
ピン - 3 - イル} ウレイド] 安息香酸 7.7 mg にメタノール 3 ml を加  
え攪拌する。この混液に水 2 ml に N - メチル - D - グルカミンを  
27.5 mg を溶かした溶液を室温で加え、その後、氷冷下で 3 時間攪  
15 拌した後、溶媒を留去した。残留物をメタノール - エーテルにより  
再結晶し、N - メチル - D - グルカミン (R) - [3 - {2, 3 -  
ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 -  
フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル} ウレイド]  
安息香酸塩を 7.9 mg 得た。

20 比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +36.4^\circ$  (C = 0.31, MeOH)

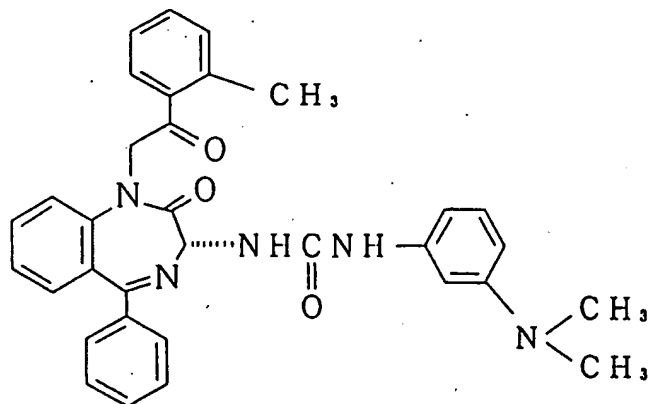
MP 140 ~ 143 °C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub> · 2H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.22	6.09	9.00
25 実験値	60.20	5.90	9.15

実施例 3

5



10

15

20

25

3-ジメチルアミノ安息香酸 165 mg のベンゼン 5 ml 懸濁液にジフェニルホスホリルアジド 275 mg 及びトリエチルアミン 101 mg を加え、室温で 2 時間攪拌後、3 時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻した後、(R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩 150 mg をジクロロメタン、0.25 規定水酸化ナトリウム水溶液で処理して得られる遊離アミンのベンゼン 5 ml 溶液を加え、室温で一晩攪拌した後、飽和重曹水 10 ml、ジクロロメタン 20 ml を加え攪拌後有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (1:1) 混液の溶出区分をエーテルより再結晶して、(R)-1-[(2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-3-(3-ジメチルアミノフェニル)ウレアを 97 mg 得た。

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +12.8^\circ$  (C=0.54、DMF)

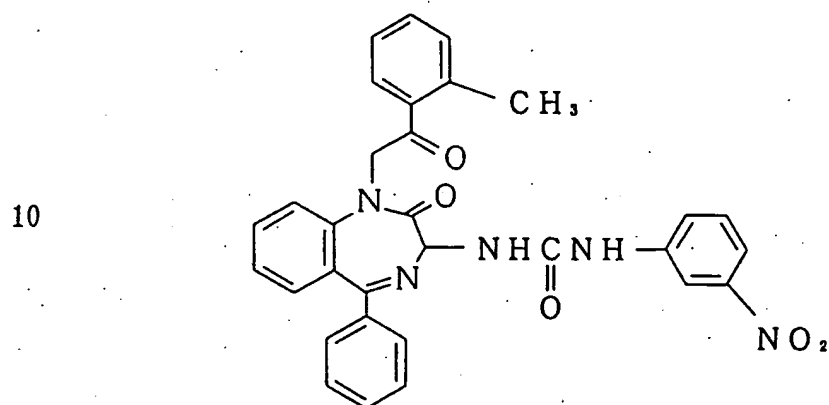
MP 191~193°C

元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.64	5.73	12.84
実験値	72.42	5.77	12.86

MS FAB, Pos. (m/z) : 546 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 5 実施例 4



15 3-ニトロ安息香酸 167 mg のトルエン 5 ml 懸濁液に、ジフェニル  
 ホスホリルアジド 275 mg 及びトリエチルアミン 101 mg を加え  
 室温で 2 時間攪拌した。3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-  
 メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジア  
 ゼピン-2-オン・マンデル酸塩 150 mg をジクロロメタン、0.25  
 20 規定水酸化ナトリウム水溶液で処理して得られる遊離アミンのトル  
 エン 5 ml 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。

反応液に飽和重曹水 10 ml 及びジクロロメタン 20 ml を加え攪拌  
 後、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去  
 し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢  
 酸エチル-n-ヘキサン (1 : 1) 混液の溶出区分をエーテル-n  
 25 -ヘキサンより再結晶して 1-(2, 3-ジヒドロ-1-(2'-  
 メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-

ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ニトロフェニル)ウレ  
アを100mg得た。

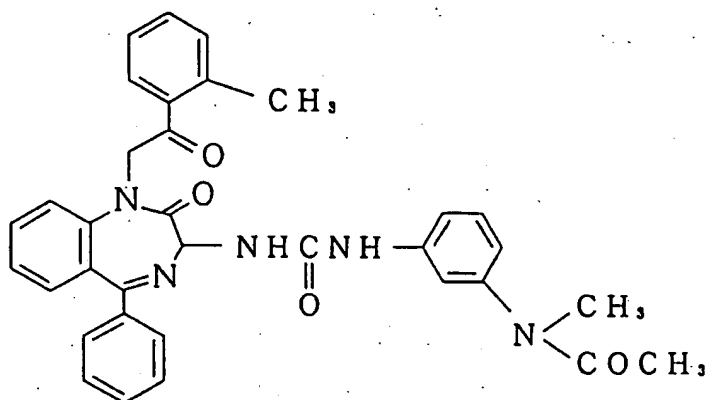
MP 222~224°C

元素分析値 ( $C_{31}H_{25}N_5O_5 \cdot 0.5H_2O$ として)

5		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	6 6. 9 0	4. 7 1	1 2. 5 8
	実験値	6 6. 9 8	4. 6 5	1 2. 7 2

MS FAB, Pos. (m/z) : 548 (M<sup>+</sup> + 1)

### 实施例 5



(a) 3-アミノ安息香酸 686 mgを無水酢酸 10 ml中、5時間 100℃で攪拌した。反応液を室温に戻した後、水 20 mlを加え室温で1時間攪拌し、析出した結晶を濾取、水洗して、3-アセチルアミノ安息香酸を 550 mg得た。

(b) 3-アセチルアミノ安息香酸 269 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に、氷冷下 60% 水素化ナトリウム 1.50 mg を加え 30 分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル 21.3 mg を加え 0℃ から室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸 20 ml、ジクロロメタン 20 ml を加え攪拌後、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥した。溶媒留去し得られる残渣をn-ヘキサンで結晶化し、  
3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)安息香酸を250mg得た。

(c) 3-(N-アセチル-N-メチルアミノ)安息香酸97mgの  
トルエン5ml懸濁液に、ジフェニルホスホリルアジド138mg及び  
5 トリエチルアミン51mgを加え室温で2時間攪拌した。反応液に3  
-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-  
5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・マン  
デル酸塩150mgをジクロロメタン、0.25規定水酸化ナトリウム  
水溶液で処理して得られる遊離アミンのトルエン5ml溶液を加えた  
10 後100℃で30分間攪拌した。

反応液を室温に戻した後、飽和重曹水20ml及びジクロロメタン  
30mlを加え攪拌し、有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄  
し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し得られる残渣をエ  
ーテルより結晶化し、1-[3-(N-アセチル-N-メチルアミ  
15 ノ)フェニル]-3-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェ  
ナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジ  
アゼピン-3-イル]ウレアを150mg得た。

MP 229~231℃

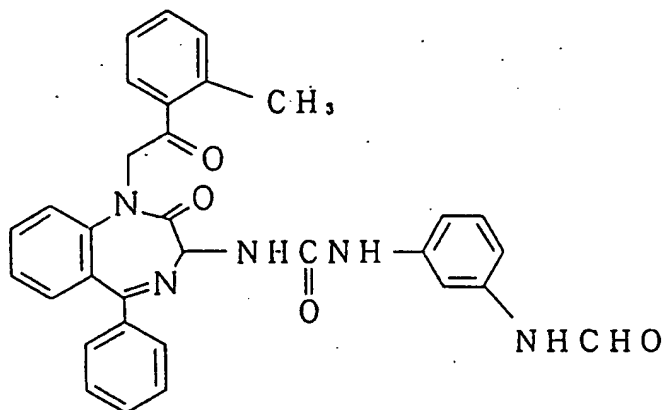
元素分析値 (C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・0.25H<sub>2</sub>Oとして)

20		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	70.63	5.49	12.11
	実験値	70.63	5.49	12.04

MS FAB, Pos. (m/z): 574 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 6

5



10

実施例 3 記載のベンゼンの代わりにトルエン-N, N-ジメチルホルムアミドを使用する他は実施例 3 と同様にして実施例 6 の化合物を得た。

生成化合物：

15

(R) - 1 - { 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル ) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル } - 3 - ( 3 - ホルミルアミノフェニル ) ウレア

原料化合物：(R) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル ) - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン・(S) - マンデル酸塩及び 3 - ホルミルアミノ安息香酸

20

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +122.7^\circ$  (C = 0.51、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

MP 155°C (分解)

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・0.4H<sub>2</sub>Oとして)

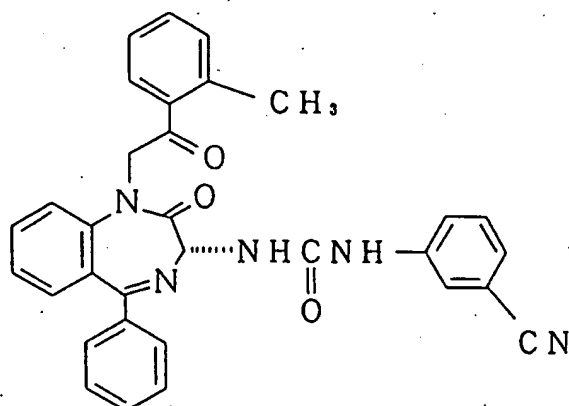
25

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.53	5.07	12.67
実験値	69.54	5.11	12.44

MS FAB, Pos. (m/z) : 564 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 7

5



10

実施例 3 に記載のベンゼンの代わりにトルエンを使用する他は実施例 3 と同様にして実施例 7 の化合物を得た。

生成化合物：

15

3 - [ 3 - [ 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル ) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル ] ウレイド ] ベンゾニトリル

原料化合物：3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル ) - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン及び 3 - シアノ安息香酸

MP 238 ~ 241 °C ( 分解 )

20

元素分析値 ( C<sub>32</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として )

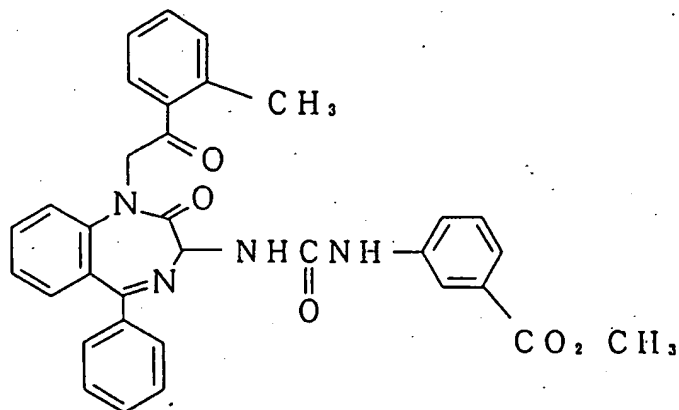
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.85	4.78	13.27
実験値	72.94	4.84	13.29

MS FAB, Pos. ( m/z ) : 528 ( M<sup>+</sup> + 1 )

25

## 実施例 8

5



10

実施例 3 に記載のベンゼンの代わりにトルエンを使用する他は実施例 3 と同様にして実施例 8 の化合物を得た。

生成化合物：

3 - { 3 - { 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル ) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル } ウレイド } 安息香酸メチル

15

原料化合物： 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル ) - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン及びイソフタル酸メチル

MP 221 ~ 224 °C

元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> として)

20

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.70	5.03	9.99
実験値	70.60	4.99	9.94

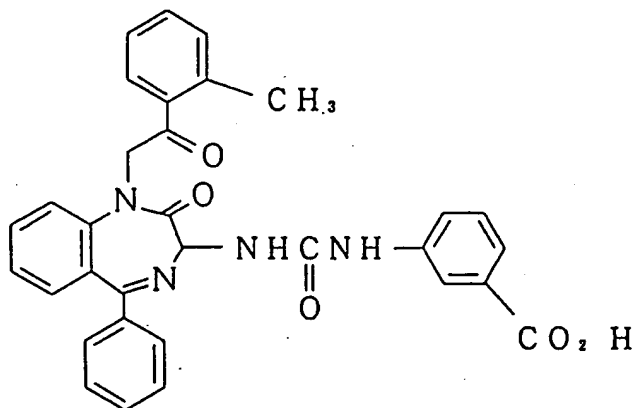
MS FAB, Pos. (m/z) : 561 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 9

25



5



10

3-[(3-[(2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸メチル(実施例8の化合物) 1.07 gのメタノール32 ml懸濁液に1規定水酸化ナトリウム水溶液5.7 mlを加え50℃で6時間、次いで室温で18時間攪拌した。

15

反応液に1規定塩酸5.7 mlおよび水を加え、析出した不溶物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-クロロホルム(1:1)、アセトン、メタノール-クロロホルム(7:93)で順次溶出した。メタノール-クロロホルム混液の溶出区分をエーテルより再結晶して、3-[(3-[(2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレイド]安息香酸を0.73 g得た。

20

MP 254~257℃(分解)

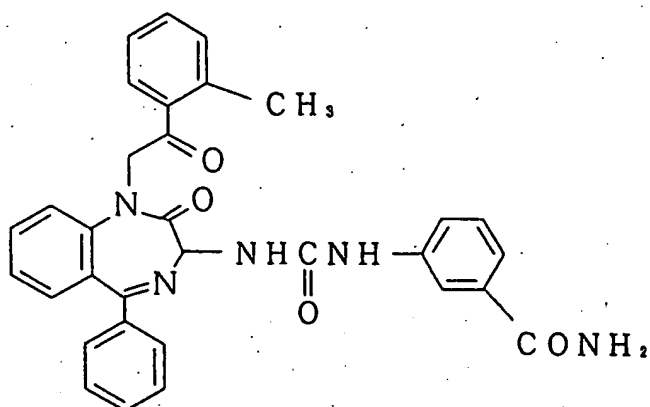
元素分析値(C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>・0.4H<sub>2</sub>Oとして)

25

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.40	4.88	10.12
実験値	69.37	4.85	10.11

MS FAB, Pos. (m/z) : 547 (M<sup>+</sup> + 1)

# 実施例 10



3-〔3-〔2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル〕ウレイド〕安息香酸(実施例9の化合物) 300mgのテトラヒドロフラン4 ml懸濁液にN-メチルモルホリン62mg及びクロロギ酸イソブチル74mgを加え、室温で15分間攪拌した後濃アンモニア水0.3 mlを加え14時間攪拌した。

析出した結晶を濾取し、メタノール-水(1:1) 8 ml、メタノール4 mlで順次洗浄し3-〔3-〔2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル〕ウレイド〕ベンズアミドを86mg得た。

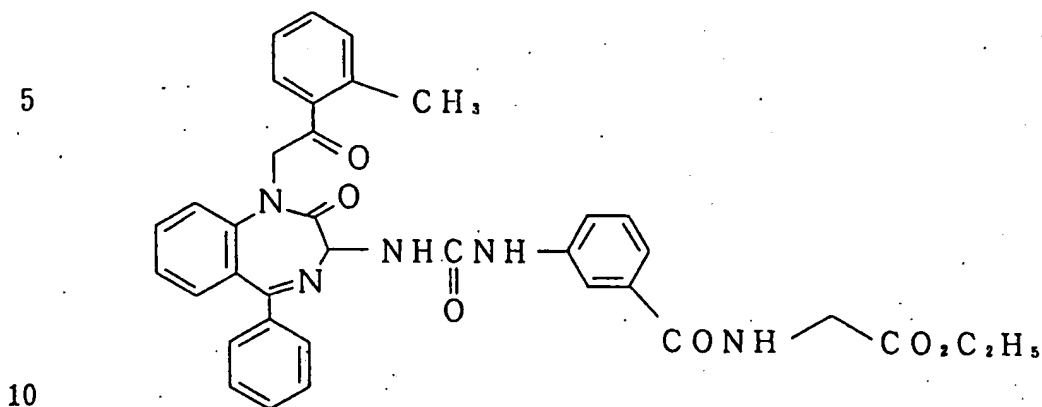
MP 271~275℃(分解)

元素分析値(C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>・1.25H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.65	5.23	12.33
実験値	67.85	4.83	12.08

MS FAB, Pos. ( $m/z$ ) : 546 ( $M^+ + 1$ )

実施例 11



3 - { 3 - { 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル )  
 - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン -  
 3 - イル } ウレイド } 安息香酸 ( 実施例 9 の化合物 ) 220 mg のテ  
 トラヒドロフラン 3 ml 懸濁液にトリエチルアミン 45 mg 及びクロロ  
 15 ギ酸イソブチル 55 mg を加え、室温で 20 分間攪拌した後、塩酸グ  
 リシンエチルエステル 84 mg 及びトリエチルアミン 6.1 mg のテトラ  
 ヒドロフラン 1 ml 溶液を加え、3 時間攪拌した。反応液に水を加え、  
 クロロホルム 20 ml で 2 回抽出した。

有機層を合わせ、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリ  
 20 ウムで乾燥した。溶媒留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロ  
 マトグラフィーに付し、酢酸エチル - n - ヘキサン ( 3 : 2 ) 混液  
 の溶出区分を酢酸エチル - n - ヘキサンより再結晶して、N - { 3  
 - { 3 - { 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ( 2' - メチルフェナシル ) -  
 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3  
 25 - イル } ウレイド } ベンゾイル } グリシンエチルエステルを 139  
 mg 得た。

MS FAB, Pos. ( $m/z$ ) : 632 ( $M^+ + 1$ )

NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

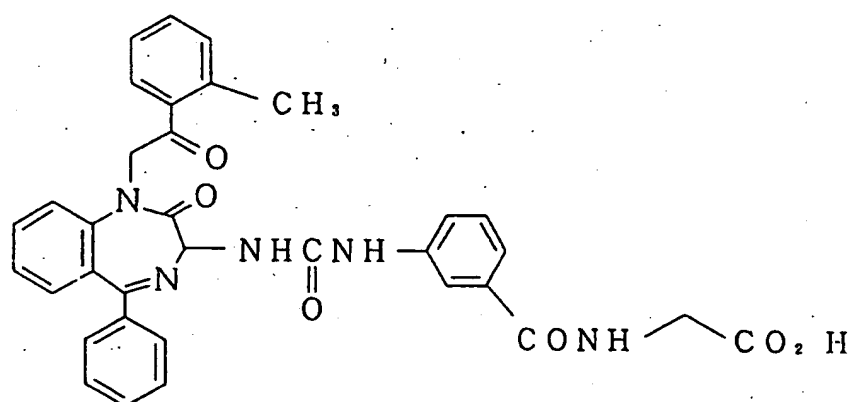
$\delta$  : 1.24 (3H, t), 2.38 (3H, s),

4.06 ~ 4.22 (4H, m),

5.13, 5.36 (each 1H, each d),

5.70 (1H, d), 7.03 ~ 7.66 (20H, m)

# 実施例 12



N-〔3-〔3-〔2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル〕ウレイド〕ベンゾイル〕グリシンエチルエステル121mgをエタノール4mlに懸濁し、1規定水酸化ナトリウム水溶液0.57mlを加え室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸0.57ml及び水を加え析出した結晶を濾取、水洗して、N-〔3-〔3-〔2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル〕ウレイド〕ベンゾイル〕グリシンを104mg得た。

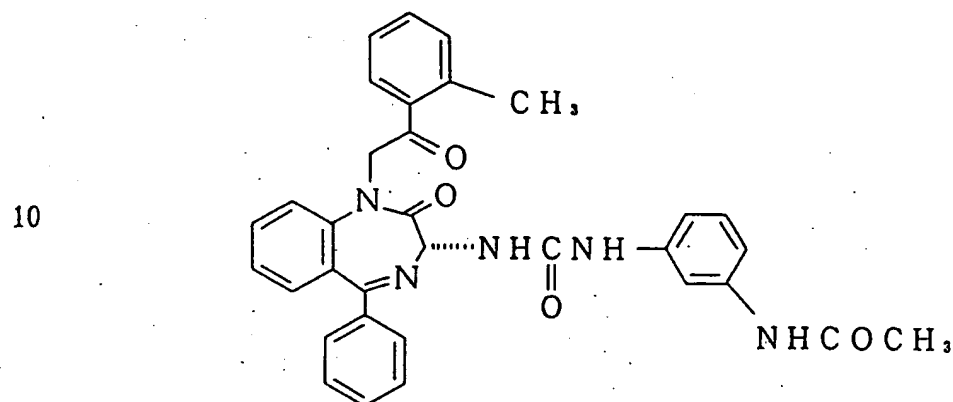
MP 169 ~ 174℃

元素分析値 (C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> · 1.5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.75	5.11	11.10
実験値	64.89	4.96	10.97

MS FAB, Pos. (m/z) : 604 (M<sup>+</sup> + 1)

5 実施例 13



15 実施例 3 に記載のベンゼンの代わりにトルエン-N, N-ジメチルホルムアミドを使用する他は実施例 3 と同様にして以下の実施例 13 の化合物を得た。

生成化合物：

20 (R) - 1 - (3 - アセチルアミノフェニル) - 3 - {2, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル} ウレア

原料化合物：(R) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 5 - フェニル - 2H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン (S) - マンデル酸塩及び 3 - アセチルアミノ安息香酸

25 比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +121.1^\circ$  (C = 0.28、CHCl<sub>3</sub>)

MP 170 ~ 173 °C

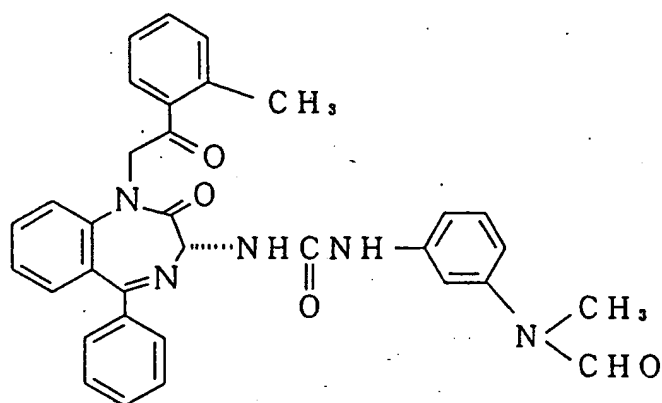
元素分析値 ( $C_{23}H_{22}N_2O_4 \cdot 0.6 H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.48	5.34	12.28
実験値	69.56	5.39	12.00

5 MS FAB, Pos. ( $m/z$ ): 560 ( $M^+ + 1$ )

実施例 14

10



15

実施例 3 に記載のベンゼンの代わりにトルエンを使用する他は実施例 3 と同様にして以下の実施例 14 の化合物を得た。

生成化合物:

(R) - 1 - [2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - [3-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)フェニル] ウレア

20

原料化合物: (R) - 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (S) - マンデル酸塩及び 3-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)安息香酸

25

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +12.34^\circ$  ( $C = 0.52$ ,  $CH_2Cl_2$ )

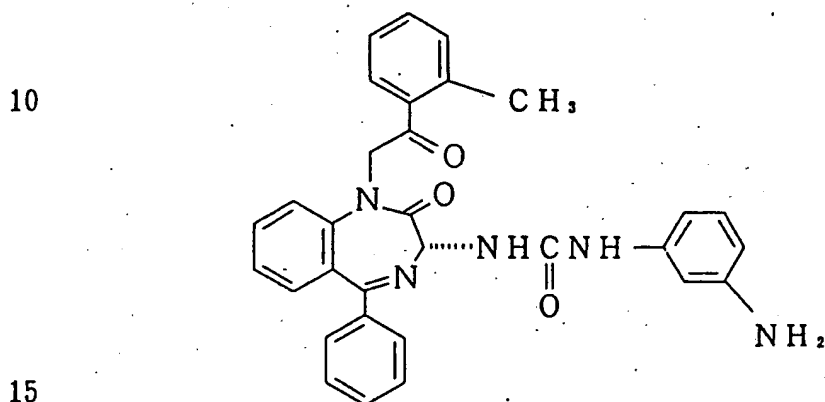
MP 125°C (分解)

元素分析値 (C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> · 0.3 H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.15	5.28	12.39
5 実験値	70.15	5.32	12.27

MS FAB, Pos. (m/z) : 560 (M<sup>+</sup> + 1)

# 実施例 15



(R)-1-[[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシ  
ル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピ  
ン-3-イル]-3-(ホルミルアミノフェニル)ウレア (実施例  
6の化合物) 350 mgのアセトン5 ml溶液に4規定塩酸2 mlを加え、  
20 室温で6時間攪拌する。アセトンを留去し、残渣にジクロロメタン  
10 ml及び飽和重曹水5 mlを加え攪拌後、有機層を分取し、無水硫  
酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
に付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(2:1)混液の溶出区分をエ  
ーテル-ジクロロメタンより再結晶して、(R)-1-(3-アミ  
25 ノフェニル)-3-[[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェ

ナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジア  
ゼピン - 3 - イル] ウレアを 220 mg 得た。

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +111.0^\circ$  (C = 0.39、CHCl<sub>3</sub>)

MP 165 ~ 168 °C

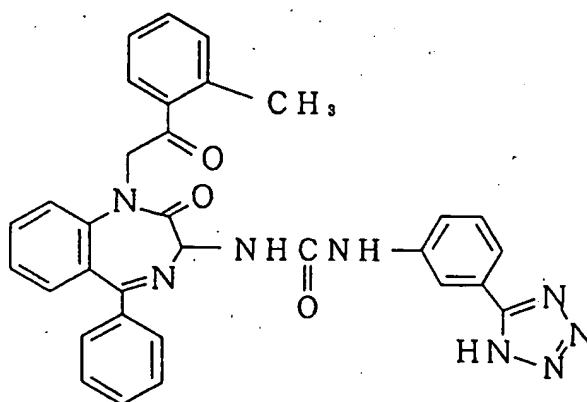
5 元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0.55 H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.24	5.25	12.98
実験値	70.94	5.40	13.32

MS FAB, Pos. (m/z) : 518 (M<sup>+</sup> + 1)

10 実施例 16

15



20

実施例 3 に記載のベンゼンの代わりにトルエン - N, N - ジメチ  
ルホルムアミドを使用する他は実施例 3 と同様にして以下の実施例  
16 の化合物を得た。

生成化合物 :

25

1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 2  
- オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 -  
イル] - 3 - [3 - (5 - テトラゾリル) フェニル] ウレア

原料化合物 : 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチ



ルフェナシル) - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン  
- 2 - オン及び 3 - (5 - テトラゾリル) 安息香酸

MP 177 ~ 180 °C

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> · 1.15 CHCl<sub>3</sub> として)

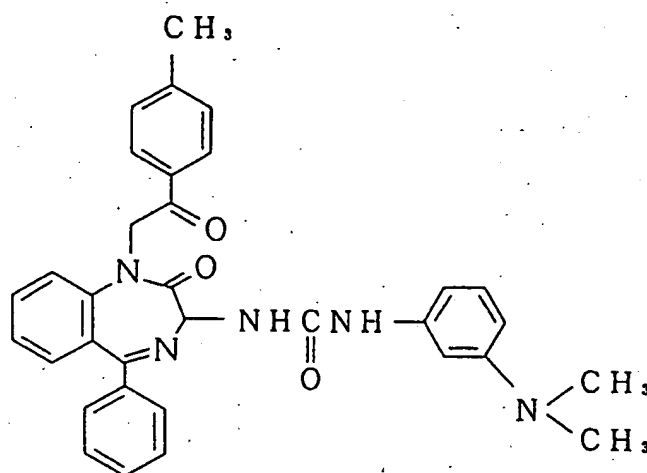
5		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	63.33	4.72	17.82
	実験値	63.24	4.67	17.55

MS FAB, Pos. (m/z) : 571 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 17

10

15



20 実施例 3 に記載のベンゼンの代わりにトルエンを使用する他は実施例 3 と同様にして以下の実施例 17 の化合物を得た。

生成化合物 :

1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル) - 2  
- オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 -  
イル] - 3 - (3 - ジメチルアミノフェニル) ウレア

25

原料化合物 : 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル)  
- 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン及び

## 3-ジメチルアミノ安息香酸

MP 180~183℃

元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として)

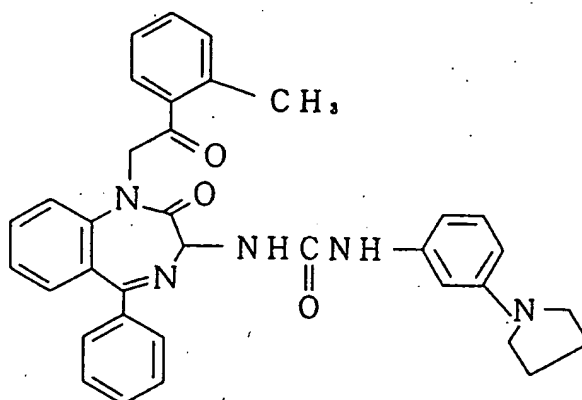
		C (%)	H (%)	N (%)
5	理論値	72.64	5.73	12.84
	実験値	72.44	5.55	12.72

MS FAB, Pos. (m/z) : 546 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 18

10

15



実施例 3 に記載のベンゼンの代わりにトルエンを使用する他は実施例 3 と同様にして以下の実施例 18 の化合物を得た。

生成化合物：

20 1-〔2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル〕-3-〔3-(1-ピロリジニル)フェニル〕ウレア

原料化合物：3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-(1-ピロリジニル)安息香酸

25

MP 210℃ (分解)

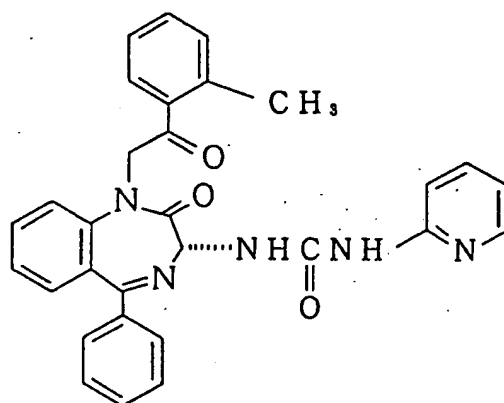
元素分析値 (C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.54	5.82	12.25
実験値	73.33	6.11	12.11

MS FAB, Pos. (m/z) : 572 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 19

10



15

20

25

(R) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン・(S) - マンデル酸塩 150 mg をジクロロメタン, 0.25 規定水酸化ナトリウム水溶液で処理して得られる遊離アミンのテトラヒドロフラン 5 ml 溶液にピコリン酸アジド 148 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液を加え、2 時間加熱還流下、攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - n - ヘキサン (1 : 1) 混液の溶出区分を n - ヘキサンより再結晶して、(R) - 1 - {2, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル} - 3 - (2 - ピリジル) ウレアを 83 mg 得た。

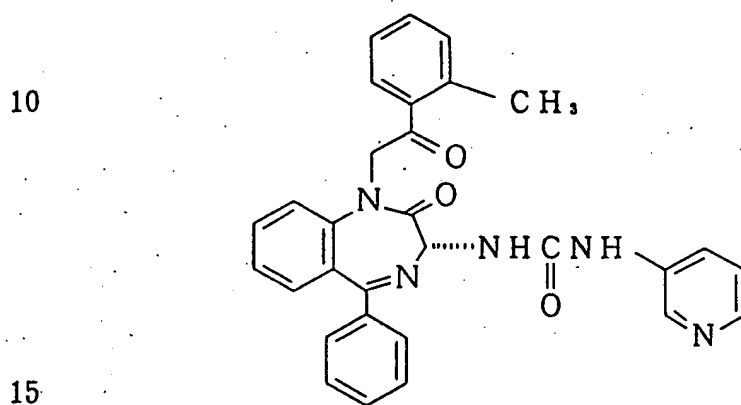
MP 138 ~ 140 °C

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0.6 H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.05	5.13	13.62
5 実験値	70.14	4.92	13.33

MS FAB, Pos. (m/z) : 504 (M<sup>+</sup> + 1)

# 実施例 20



実施例 19と同様にして実施例 2.0の化合物を得た。

生成化合物：

(R) - 1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ピリジル) ウレア

20

原料化合物：(R) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 5 - フェニル - 2H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン・(S) - マンデル酸塩およびニコチン酸アジド

MP 243 ~ 245 °C

25 元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として)

C (%)	H (%)	N (%)
-------	-------	-------

理論値 71.56 5.00 13.91

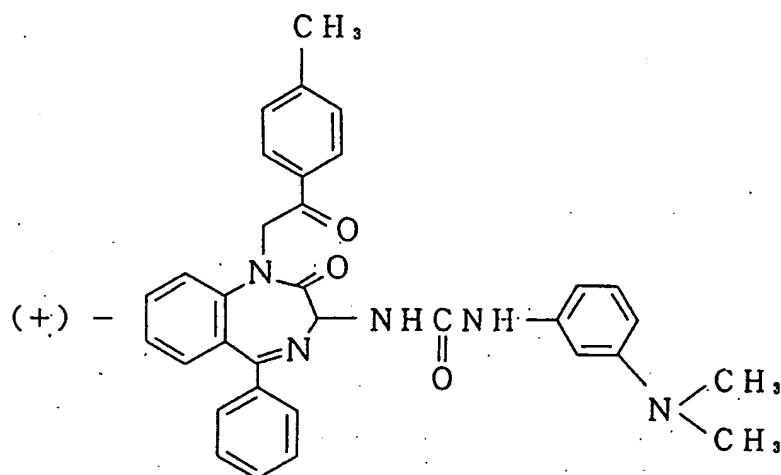
実験値 71.31 4.95 13.78

MS FAB, Pos. (m/z) : 504 (M<sup>+</sup> + 1)

### 実施例 21

5

10



15

ベンゼンの代わりにトルエンを使用する他は実施例 3 と同様にして実施例 21 の化合物を得た。

生成化合物：

(+) - 1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ジメチルアミノフェニル) ウレア

20

原料化合物：(+) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル) - 5 - フェニル - 2H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン・2 [(R) - マンデル酸塩]・1 水和物及び 3 - ジメチルアミノ安息香酸

25

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +153.8^\circ$  (C = 1.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

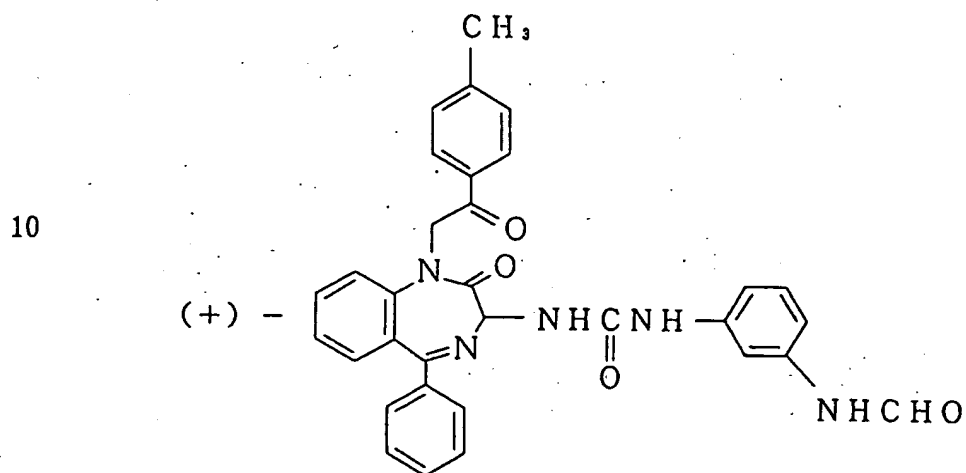
MP 211 ~ 214 °C

元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.64	5.73	12.84
実験値	72.59	5.72	12.92

MS FAB, Pos. (m/z) : 546 (M<sup>+</sup> + 1)

5 実施例 22



15 ベンゼンの代わりにトルエン-N, N-ジメチルホルムアミドを使用する他は実施例 3 と同様にして実施例 22 の化合物を得た。

生成化合物：

20 (+) - 1 - [2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-ホルミルアミノフェニル)ウレア

原料化合物：(+) - 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2 [(R)-マンデル酸塩]・1水和物及び3-ホルミルアミノ安息香酸

25 比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +151.0^\circ$  (C=0.43、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

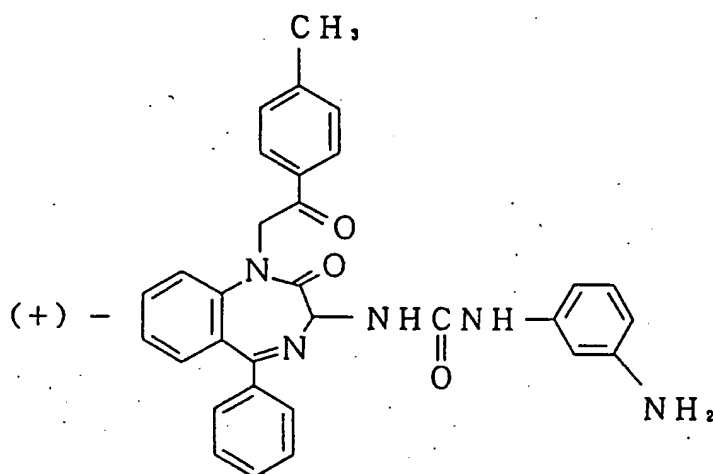
MP 169~172℃

元素分析値 ( $C_{32}H_{27}N_5 \cdot O_4 \cdot 0.6 H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.08	5.11	12.59
実験値	69.20	5.11	12.32

5 MS FAB, Pos. ( $m/z$ ): 546 ( $M^+ + 1$ )

実施例 23



実施例 15 と同様にして以下の実施例 23 の化合物を得た。

生成化合物：

(+) - 1 - (3 - アミノフェニル) - 3 - [2, 3 - ジヒドロ  
- 1 - (4' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル -  
20 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] ウレア

原料化合物：(+) - 1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メ  
チルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベ  
ンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - ホルミルアミノフェニル)  
ウレア

25 比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +148.6^\circ$  ( $C = 0.48$ ,  $CH_2Cl_2$ )

MP 159 ~ 163 (分解)  $^\circ C$

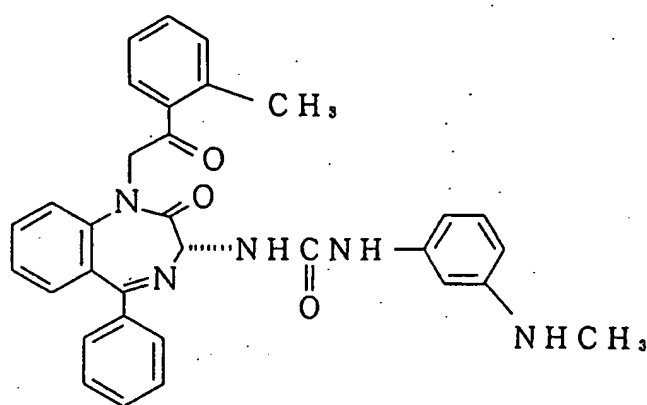
元素分析値 ( $C_{31}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.4H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.95	5.34	13.35
実験値	71.05	5.34	13.17

5 MS FAB, Pos. ( $m/z$ ): 518 ( $M^+ + 1$ )

実施例 24

10



15

実施例 15 と同様にして以下の実施例 24 の化合物を得た。

生成化合物:

(R) - 1 - [2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3-(3-メチルアミノフェニル)ウレア

20

原料化合物: (R) - 1 - [2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3-(3-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)フェニル)ウレア

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +129.1^\circ$  ( $C=0.17$ ,  $CHCl_3$ )

25

MP 151~153°C

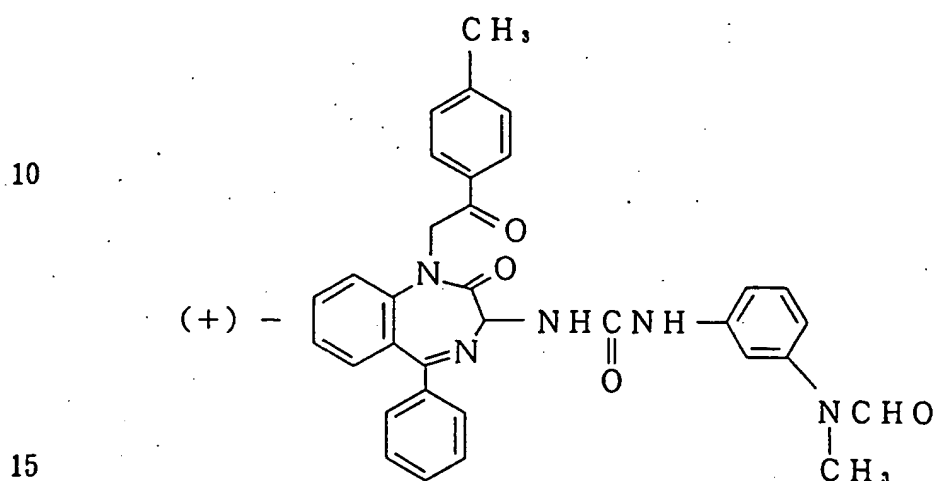
元素分析値 ( $C_{32}H_{29}N_5O_3$ として)



	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.30	5.50	13.17
実験値	72.61	6.09	12.32

MS FAB, Pos. (m/z) : 532 (M<sup>+</sup> + 1)

# 5 実施例 25



ベンゼンの代わりにトルエンを使用する他は実施例 3 と同様に  
して以下の実施例 25 の化合物を得た。

生成化合物：

20 (+) - 1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシ  
ル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼ  
ピン - 3 - イル] - 3 - [3 - (N - ホルミル - N - メチルアミノ)  
フェニル] ウレア

25 原料化合物： (+) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (4'  
- メチルフェナシル) - 5 - フェニル - 2H - 1, 4 - ベンゾジア  
ゼピン - 2 - オン・2 [(R) - マンデル酸塩]・1 水和物及び 3  
- (N - ホルミル - N - メチルアミノ) 安息香酸

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +136.8^\circ$  ( $C=0.36$ ,  $CH_2Cl_2$ )

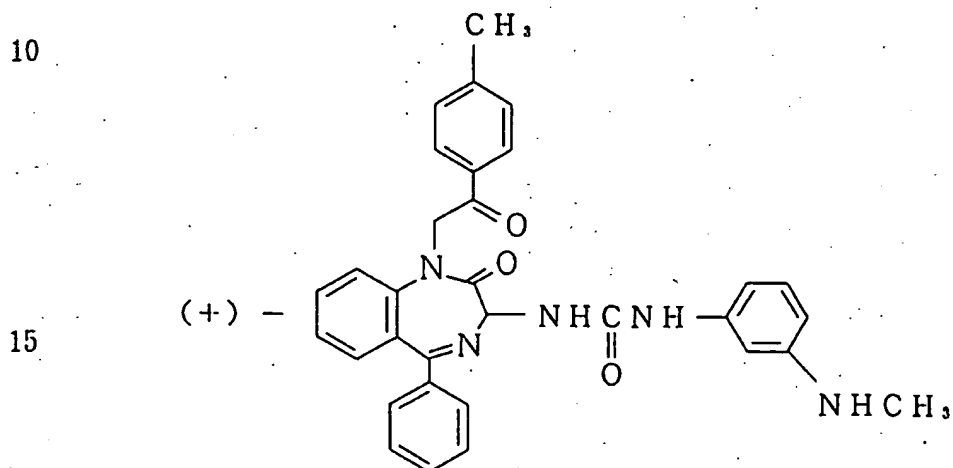
MP  $152 \sim 155^\circ C$

元素分析値 ( $C_{33}H_{29}N_5O_4 \cdot 0.5H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.70	5.32	12.32
実験値	69.93	5.34	12.16

MS FAB, Pos. ( $m/z$ ) : 560 ( $M^+ + 1$ )

# 実施例 26



実施例 15 と同様にして以下の実施例 26 の化合物を得た。

生成化合物：

20 (+) - 1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルアミノフェニル) ウレア

原料化合物： (+) - 1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - [3 - (N - ホルミル - N - メチルアミノ) フェニル] ウレア。

25

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +142.8^\circ$  ( $C = 0.29$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

MP  $148 \sim 151^\circ\text{C}$

元素分析値 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として)

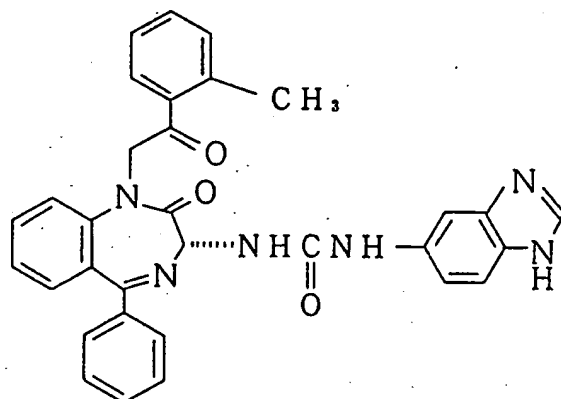
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.39	5.65	12.83
実験値	70.14	5.54	12.66

MS FAB, Pos. ( $m/z$ ): 532 ( $M^+ + 1$ )

# 実施例 27

10

15



20

(a) (R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩 750mg をジクロロメタン、0.25 規定水酸化ナトリウム水溶液で処理して得られる遊離アミンのテトラヒドロフラン 10 ml 溶液にトリエチルアミン 0.2 ml を加え、 $0^\circ\text{C}$  で 30 分間攪拌した。反応液にクロロギ酸 4-ニトロフェニル 280mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。

25

反応液の溶媒を留去し、残留物を N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、5-アミノ-1-トリフェニルメチル-1H-ベンズイミダゾール 522mg、トリエチルアミン 0.34 ml を加え、

45℃で26時間攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水10 ml、ジクロロメタン30 mlを加え、有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:4)混液の溶出区分より、(R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(1-トリフェニルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)ウレアを843 mg得た。

- 5 (b) (R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(1-トリフェニルメチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)ウレア636 mgをアセトン30 mlに溶解し、4規定塩酸3 mlを加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣に飽和重曹水20 ml、ジクロロメタン30 mlを加え、有機層を分取し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-メタノール(30:1)混液の溶出区分をジエチルエーテル-ジクロロメタンより再結晶して、(R)-1-(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレアを155 mg得た。
- 10
- 15
- 20

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +166.3^\circ$  ( $C=0.69$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

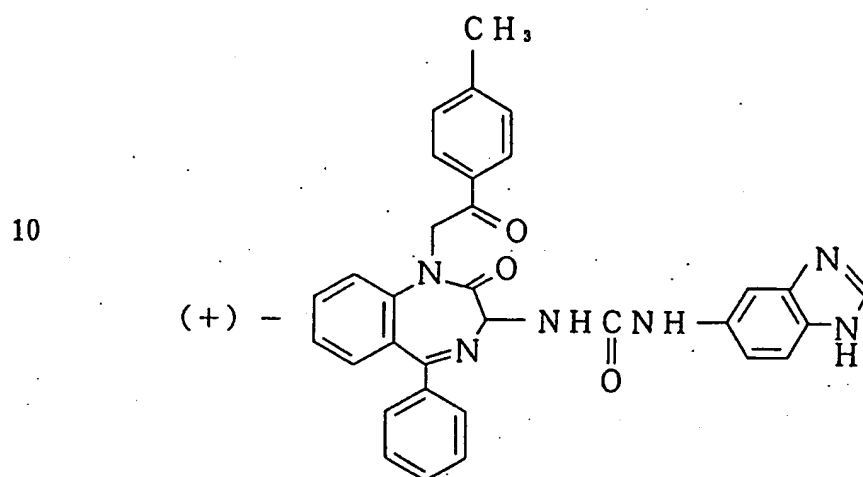
25 MP 182~185℃

元素分析値 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.00	4.99	15.09
実験値	69.17	4.82	15.10

MS FAB, Pos. (m/z) : 543 (M<sup>+</sup> + 1)

5 実施例 28



15 実施例 27と同様にして以下の実施例 28の化合物を得た。

生成化合物：

(+) - 1 - (1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) - 3 -  
[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル) - 2-オキ  
ソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]

20 ウレア

原料化合物： (+) - 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-(4'-  
メチルフェナシル) - 5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼ  
ピン-2-オン・2 [(R) -マンデル酸塩]・1水和物

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +123.0^\circ$  (C=0.33、DMF)

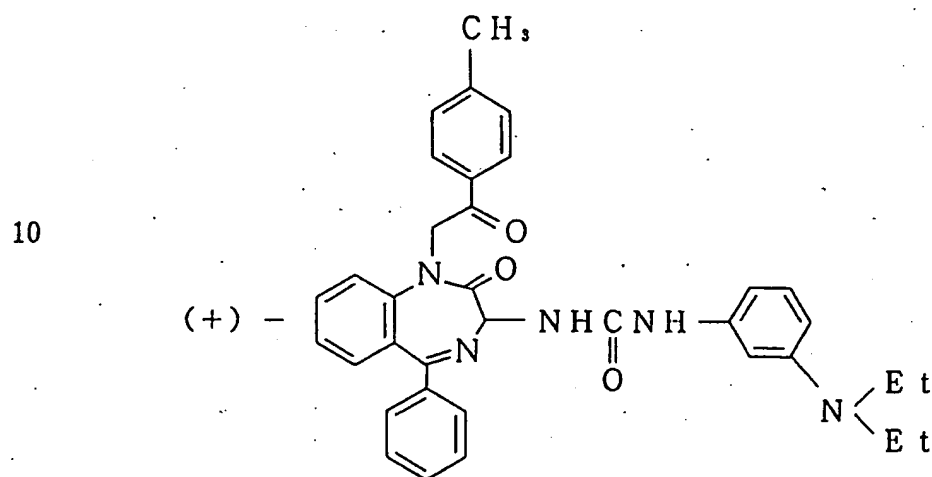
25 M.P. 203~206℃

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・0.3H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.14	4.89	15.34
実験値	69.80	4.84	15.35

MS FAB, Pos. (m/z) : 543 (M<sup>+</sup> + 1)

5 実施例 29



15 (a) 3-ジエチルアミノ安息香酸 169 mg、アセトン 2.5 ml の混液に氷冷下トリエチルアミン 102 mg のアセトン溶液 1.5 ml 及びクロロギ酸エチル 119 mg のアセトン溶液 0.5 ml を順次加え 30 分間攪拌した。次いでアジ化ナトリウム 85 mg の水溶液 0.5 ml を加え同温度で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えトルエン 25 ml で抽出し、

20 抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を 45 分間加熱還流し、冷却後トルエンを加え全量を 35 ml とした。この溶液には 1 ml 当りイソシアン酸 3-ジエチルアミノフェニル 4.75 mg 相当分が含まれている。

25 (b) (+) - 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2 [(R)-マンデル酸塩]・1 水和物 304 mg をジ

クロロメタン、0.25規定水酸化ナトリウムで処理して得られる遊離アミンのトルエン溶液2.5 mlに上記(a)で得たイソシアン酸 3-ジエチルアミノフェニルのトルエン溶液2.1 mlを加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄して、(+)

5 -1-(3-ジエチルアミノフェニル)-3-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ウレアを204 mg得た。

比旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +148.4^\circ$  (C=1.03、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

10 MP 235~239°C

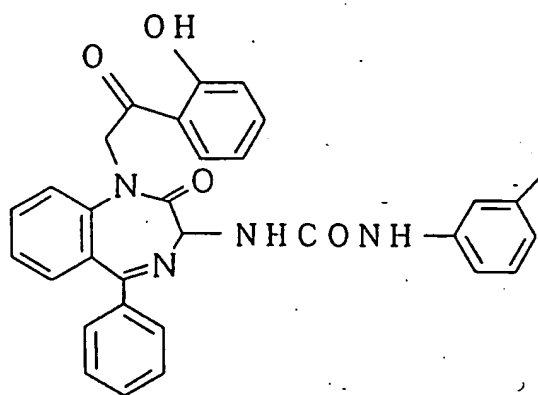
元素分析値 (C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	73.28	6.15	12.21
実験値	73.29	6.12	12.24

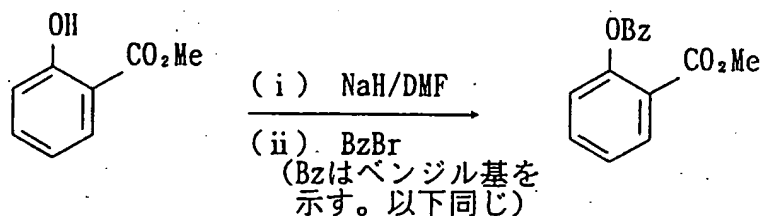
15 MS FAB, Pos. (m/z): 574 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 30

5



10

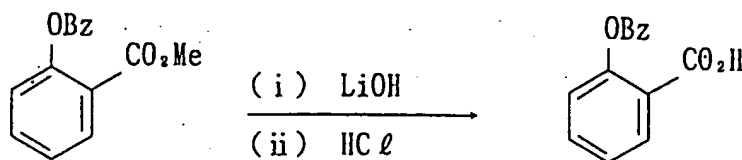


15

サリチル酸メチル (15.22 g、100ミリモル) を 0℃ でジメチルホルムアミド (250 ml) にとり、ナトリウムヒドリド (3 g、1当量、80%油性) を20分間で少しずつ加えて処理した。0℃で20分間攪拌し、次いでベンジルブロミド (13.1 ml、110ミリモル) で処理した。混合物は室温で18時間攪拌した。酢酸エチルと1M塩酸で分配した。有機層を塩水で洗浄し、ろ過しそして留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液10%酢酸エチル-ヘキサン) で精製して2-ベンジロキシ安息香酸メチルを無色油状物として得た (19.10 g、79%)。

20

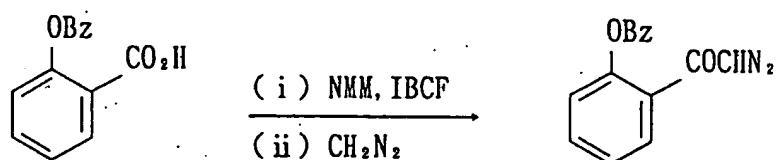
25





2-ベンジロキシ安息香酸メチル (19.1 g、79 ミリモル) を  
 ジオキサン/水にとり、水酸化リチウム 1 水和物 (5.0 g、1.5 当  
 量) で室温で 18 時間処理した。混合物は濃縮した。酢酸エチルと  
 1 M 塩酸で分配した。有機層を塩水で洗浄し、ろ過しそして留去し  
 て 2-ベンジロキシ安息香酸を無色の油状物として得た (18.3 g、  
 100%)。

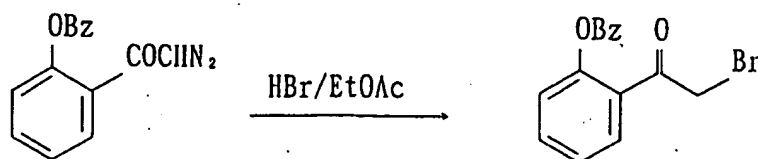
10



2-ベンジロキシ安息香酸 (4.4 g、19.3 ミリモル) を -20  
 °C でテトラヒドロフラン (50 ml) にとり、N-メチルモルホリン  
 (2.1 ml、20 ミリモル) およびイソブチルクロロホルメート (2.4  
 ml、20 ミリモル) で処理し、そして -20 °C から -15 °C の間で  
 30 分間攪拌した。次いで、この混合物をジアゾメタン (Diazald  
 (登録商標) 10.75 ml、50 ミリモルから発生させた) のエタノ  
 ール溶液中に注いだ。室温までで 90 分間攪拌し、酢酸を注意し乍  
 ら添加して過剰のジアゾメタンを分解した。この溶液を 5% 重碳酸  
 カリウム、塩水で洗浄し、そして留去した。残渣をフラッシュクロ  
 マトグラフィー (溶出液 15% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製して  
 2'-ベンジロキシ-2-ジアゾアセトフェノン を黄色の油状物と  
 して得た (900 mg、19%)。

20

25

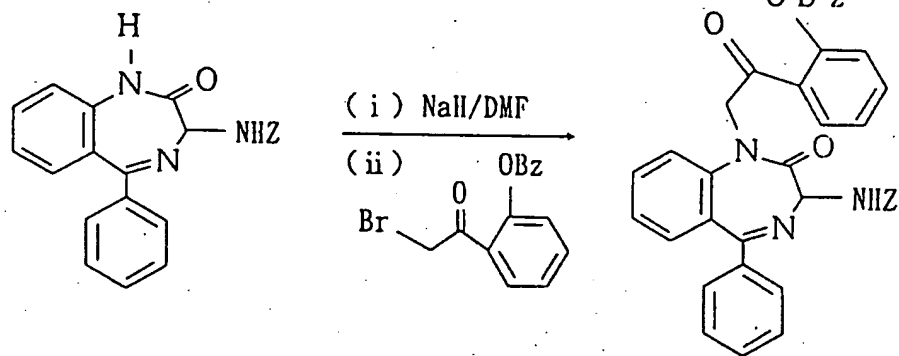


2'-ベンジロキシ-2-ジアゾアセトフェノン (900 mg、  
3.6ミリモル) を -20℃ で酢酸エチル (5.0 ml) にとり、3 M 臭  
化水素-酢酸エチル溶液 (1.5 ml、4.5ミリモル) を滴下して処理  
した。10分後、5%の重炭酸カリウムで塩基性とし、室温に温め、  
そして生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、ろ  
過しそして留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出  
液 15% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製して2'-ベンジロキシ-  
2-ブロモアセトフェノンを無色の油状物として得た (280 mg、  
2.6%)。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  : 7.70 ~ 6.95 (9H, m) ; 5.05 (2H, s) ;  
4.50 (2H, s)。

15



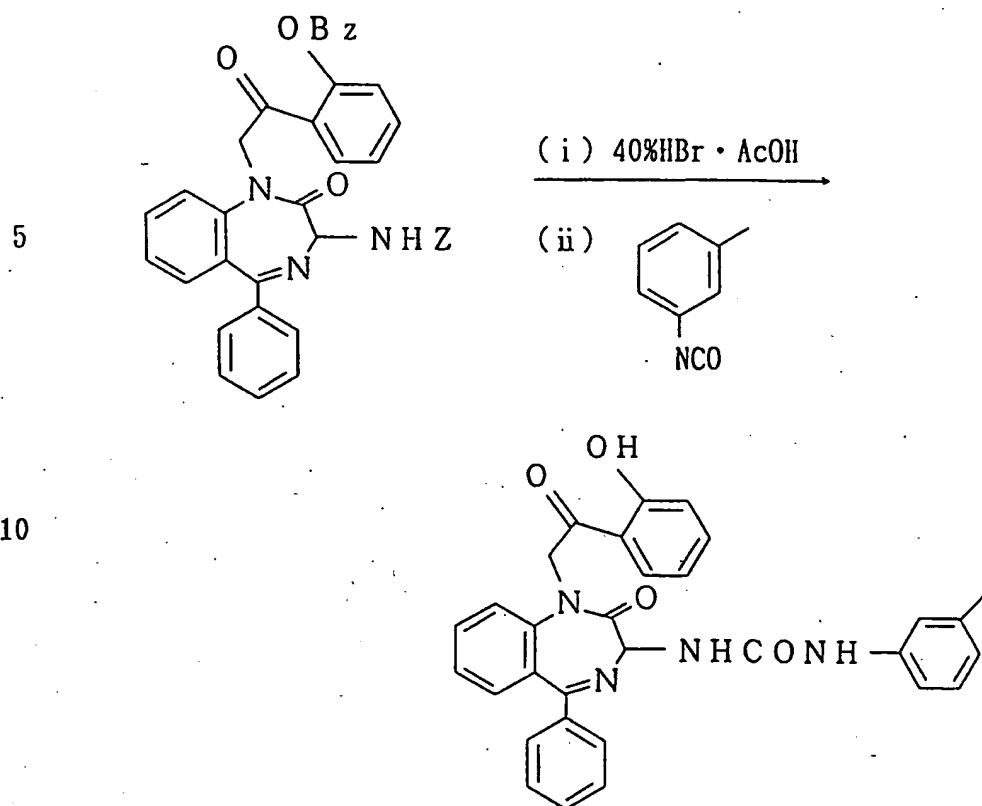
20

3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-5-フ  
エニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン水和物 (322  
mg、0.8ミリモル) をジメチルホルムアミドと共沸し、このジメチ  
ルホルムアミド (10 ml) の 0℃ 攪拌溶液にナトリウムヒドリド  
25 (34 mg、1.4当量、80%油性) を加えた。0℃ で 45 分間攪拌  
した後、2'-ベンジロキシ-2-ブロモアセトフェノン (280

mg、0.92ミリモル)を加えた。室温で90分攪拌し、この混合物を酢酸エチルと1M塩酸で分配し、有機層を塩水で洗浄し、ろ過し、そして留去した。残渣をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー(溶出液40%酢酸エチル-ヘキサン)で精製して3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1-(2'-ベンジロキシフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンを得た(330mg、68%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10       $\delta$  : 7.60 (1H, d, J = 8 Hz) ;  
         7.40 ~ 6.90 (21H, m) ;  
         6.50 (1H, d, J = 8 Hz) ;  
         5.30 (1H, d, J = 8 Hz) ;  
         5.10 ~ 4.90 (6H, m) 。



3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1-(2'-ベンジロキシフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン (330 mg、0.54 ミリモル) を 40% 臭化水素-酢酸溶液 (20 ml) で室温で 2 時間処理した。次いで、この混合物を留去しそしてトルエンと共沸した。これをジクロロメタン (5 ml) にとり、そして m-トリルイソシアネート (85  $\mu$ l、0.65 ミリモル) を用いて室温で 1 時間処理した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 40% 酢酸エチル-ヘキサン) で精製しそしてアセトニトリル/水から凍結乾燥して 1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-ヒドロキシフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼ

20

25

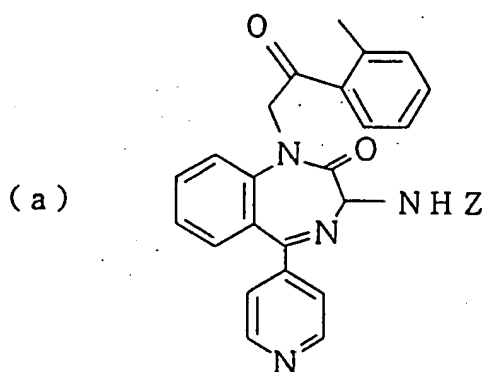
ピン-3-イル)-3-(3-トリル)ウレアを得た(41mg、15%)。

$$[M+H] = 519.4$$

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

5         $\delta$  : 12.5 (1H, s) ; 7.50~6.80 (19H, m) ;  
          5.80 (1H, d, J = 8 Hz) ;  
          5.35 (1H, d, J = 17 Hz) ;  
          5.20 (1H, d, J = 17 Hz) ; 2.05 (3H, s)。

### 実施例 31



3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-5-(4-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (Freidinger等、ヨーロッパ特許第0434 364 A2) (303mg、0.75  
 20        ミリモル) の0℃乾燥ジメチルホルムアミド(6ml) 攪拌溶液にナトリウムヒドリド(32mg、80%油性)を加えた。この混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン(220mg、1.04ミリモル)を加えた。この混合物を室温  
 25        で2時間攪拌し、次いで酢酸エチルと塩水で分配した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥しそして留去した。残渣をクロマトグラフィ

ー（溶出液 95% 酢酸エチル-ヘキサン）で精製して 3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-(4-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを白色の固形物として得た (345 mg, 89%)。

5 TLC (酢酸エチル)  $R_f = 0.4$

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

$\delta$ : 8.68 (d, 2H,  $J = 7\text{ Hz}$ );

7.6~7.0 (m, 15H);

6.73 (d, 1H,  $J = 9\text{ Hz}$ );

10 5.5 (d, 1H,  $J = 9\text{ Hz}$ );

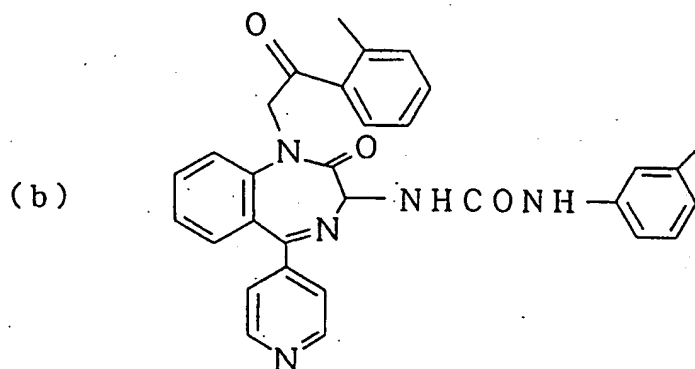
5.37 (d, 1H,  $J = 16.5\text{ Hz}$ );

5.11 (s, 2H);

5.04 (d, 1H,  $J = 16.5\text{ Hz}$ );

2.2 (s, 3H) ppm.

15



20

3-ベンジロキシカルボアミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-  
 25 -メチルフェナシル)-5-(4-ピリジル)-2H-1, 4-ベ  
 ンゾジアゼピン-2-オン (340 mg, 0.656 ミリモル) を 40  
 % 臭化水素-酢酸溶液 (30 mL) で室温で 90 分間処理した。この

混合物を脱気し、そして留去した。残渣は酢酸エチルと 1 M NaOH で分配し、有機層を塩水で洗浄し、ろ過し（ワットマン 1 P S ろ紙）、そして留去した。残渣をジクロロメタン（5 ml）にとり、そしてメートリルイソシアネート（100  $\mu$ l）で室温で 2 時間処理した。

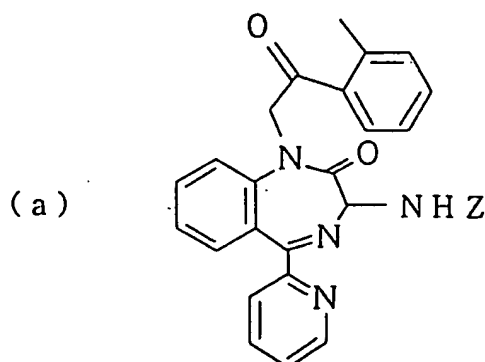
- 5 この混合物を留去し、そして残渣をクロマトグラフィー（溶出液 250/2/1、v/v/v、クロロホルム/メタノール/酢酸）で精製して、1-〔2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル) 2-オキソ-5-(4-ピリジル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル〕-3-(3-トリル) ウレアを白色の固形物として得た（96 mg、28%）。
- 10

TLC（酢酸エチル）R<sub>f</sub> = 0.45。

<sup>1</sup>H NMR（CDCl<sub>3</sub>、270 MHz）

- $\delta$  : 8.62 (d, 2H, J = 7 Hz) ;
- 7.6~7.0 (m, 15H) ;
- 15 6.8 (d, 1H, J = 9 Hz) ;
- 5.76 (d, 1H, J = 9 Hz) ;
- 5.41 (d, 1H, J = 18 Hz) ;
- 4.97 (d, 1H, J = 18 Hz) ; 2.31 (s, 3H) ;
- 2.22 (s, 3H) ppm。

- 20 実施例 32



3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-5-(2-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (Freidinger等、ヨーロッパ特許第0434 364 A2) (404 mg、1ミリモル) の0℃乾燥ジメチルホルムアミド (8 ml) 攪拌溶液にナトリウムヒドリド (42 mg、80%油性) を加え、この混合物を0℃で30分間攪拌した。次いで、2-ブロモ-2'-メチルアセトフェノン (275 mg、1.3ミリモル) を加え、そしてこの混合物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルと塩水で分配した。有機層をろ過し (ワットマン1PSろ紙)、留去し、残渣をクロマトグラフィー (溶出液85%酢酸エチル-ヘキサン) で精製して3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-(2-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを白色の固形物として得た (382 mg、24%)。

TLC (酢酸エチル)  $R_f = 0.55$

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz)

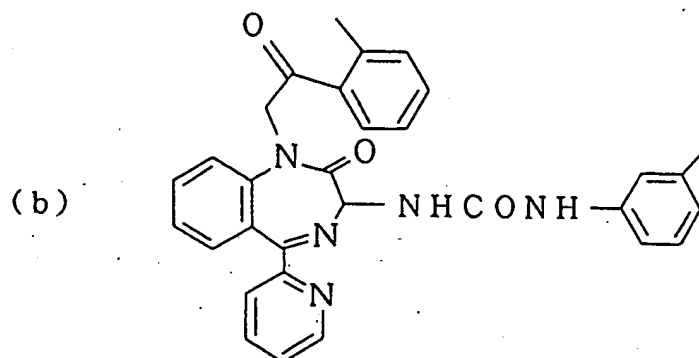
$\delta$ : 8.60 (d, 2H,  $J = 6\text{ Hz}$ );

8.08 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ ); 7.8~7.2 (m, 15H);

6.78 (d, 1H,  $J = 9\text{ Hz}$ );



5.60 (d, 1H,  $J = 9 \text{ Hz}$ ) ;  
 5.14 (d, 1H,  $J = 16 \text{ Hz}$ ) ;  
 5.18 (s, 2H) ; 4.86 (d, 1H,  $J = 16 \text{ Hz}$ ) ;  
 2.5 (s, 3H) ppm.



3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(  
 (2'-メチルフェナシル)-5-(2-ピリジル)-2H-1,  
 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (375 mg、0.724 ミリモル)  
 を実施例 31 に記載したようにして酢酸中 40% 臭化水素-酢酸溶  
 液で処理した。この生成物をクロマトグラフィー (溶出液 75% 酢  
 酸エチル-ヘキサン) で精製し、そしてアセトニトリルから再結晶  
 して 1-[2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-  
 2-オキソ-5-(2-ピリジル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼ  
 ピン-3-イル]-3-(3-トリル) ウレアを白色の固形物とし  
 て得た (94 mg、25%)。

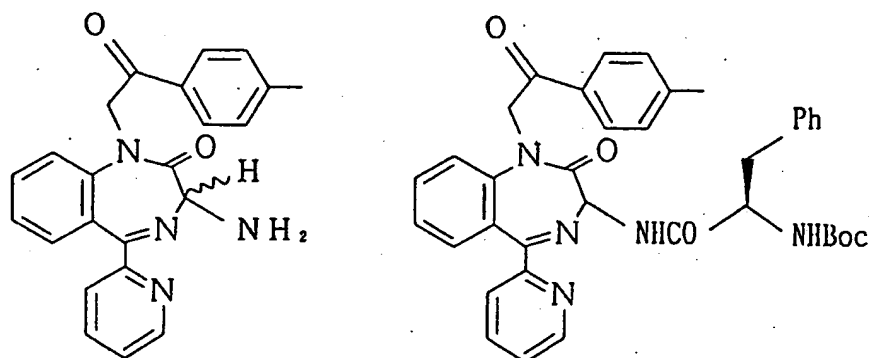
TLC (酢酸エチル)  $R_f = 0.6$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 270 MHz)

$\delta$  : 8.60 (d, 1H,  $J = 6 \text{ Hz}$ ) ;  
 7.95 (d, 1H,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ;

7.7 ~ 7.0 (m, 14 H) ;  
 6.80 (d, 1 H, J = 9 Hz) ;  
 5.78 (d, 1 H, J = 9 Hz) ;  
 5.15 (d, 1 H, J = 17 Hz) ;  
 5.01 (d, 1 H, J = 17 Hz) ;  
 2.46 (s, 3 H) ; 2.22 (s, 3 H) ppm.

## 実施例 33 及び 34



15

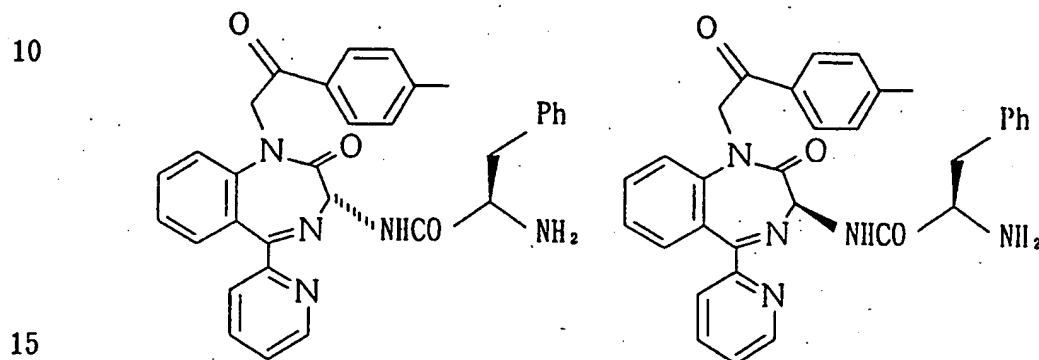
20

25

N-(1-ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン (0.84 g、3.15 ミリモル) とジイソプロピルエチルアミン (0.65 ml、3.72 ミリモル) の -10℃ に冷却したジクロロメタン (50 ml) 攪拌溶液にビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスフィンクロリド (BOP-Cl、0.87 g、3.43 ミリモル) を加えた。この混合物を -20℃ で 20 分間攪拌し、次いで 3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-(2-ピリジル)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン (1.1 g、2.86 ミリモル) を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で順次洗浄し、ろ過し (ワットマン (登録商標) 1PS 層分離器)、

そして減圧下で留去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 酢酸エチル：ヘキサン 50：50 v/v）で精製し、1, 1-ジメチルエチル [(R)-2-[(2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-(2-ピリジル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]カルバメートを得た(0.49 g、27%)。

R<sub>f</sub> (酢酸エチル：ヘキサン 80：20 v/v) 0.40。



1, 1-ジメチルエチル [(R)-2-[(2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-(2-ピリジル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]カルバメート(0.49 g、0.776ミリモル)を4N塩酸-ジオキサン溶液(50 ml)にとり、そしてこの溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、最後にトルエンと共沸した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（溶出液 クロロホルム：メタノール：酢酸 20：2：1～20：3：1.5 v/v/v）で精製して2 (R)-アミノ-N-[(2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシ

ル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - 1, 4 - ベンゾ  
 ジアゼピン - 3 (R) - イル] ベンゼンプロパンアミドを得た  
 (0.161 g、39%)。

Rf (クロロホルム: メタノール: 酢酸 20:2:1 v/v  
 5 /v) 0.38。

<sup>1</sup>H NMR

δ: 9.02 (1H, d, J=8.25 Hz) ;  
 8.63 (1H, dd, J=4.95 および 0.99 Hz) ;  
 8.12 (1H, d, J=7.92 Hz) ; 7.83 (3H, m) ;  
 10 7.58 ~ 7.10 (12H, m) ;  
 5.77 (1H, d, J=7.92 Hz) ;  
 5.44 (1H, d, J=17.5 Hz) ;  
 5.05 (1H, d, J=17.5 Hz) ;  
 3.75 (1H, dd, J=10.0 および 3.70 Hz) ;  
 15 2.71 (1H, dd, J=13.9 および 10.0 Hz) ;  
 2.39 (3H, s) ; 2.32 (2H, br, s)。

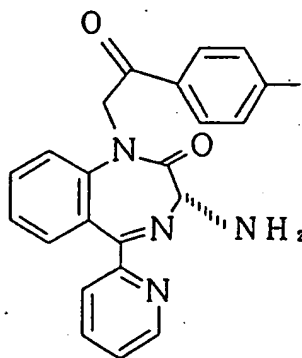
このカラムからの溶出を続けると 2 (R) - アミノ - N - {2,  
 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5  
 - (2 - ピリジル) - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 (S)  
 20 - イル] ベンゼンプロパンアミドも得られた (0.101 g、24%)。

Rf (クロロホルム: メタノール: 酢酸 20:2:1 v/v  
 /v) 0.18。

<sup>1</sup>H NMR

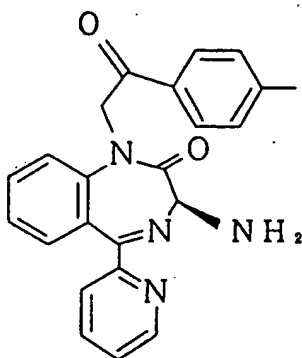
δ: 9.02 (1H, d, J=8.24 Hz) ;  
 25 8.63 (1H, dd, J=4.62 および 0.99 Hz) ;  
 8.15 (1H, d, J=7.91 Hz) ; 7.83 (3H, m) ;

7.60~7.12 (12 H, m) ;  
 5.79 (1 H, d,  $J = 8.24 \text{ Hz}$ ) ;  
 5.44 (1 H, d,  $J = 17.5 \text{ Hz}$ ) ;  
 5.02 (1 H, d,  $J = 17.5 \text{ Hz}$ ) ;  
 3.71 (1 H, dd,  $J = 9.89$  および  $3.95 \text{ Hz}$ ) ;  
 3.35 (1 H, dd,  $J = 13.9$  および  $3.95 \text{ Hz}$ ) ;  
 2.82 (1 H, dd,  $J = 13.9$  および  $9.89 \text{ Hz}$ ) ;  
 2.38 (3 H, s) 。



2 (R) - アミノ - N - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェナシル - 2 - オキソ - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 (R) - イル) ベンゼンプロパンアミド  
 (0.161 g、0.303 ミリモル) のクロロホルム (5 ml) 攪拌溶液にフェニルイソチオシアネート (43  $\mu\text{l}$ 、0.363 ミリモル) を加えた。この混合物を 5 時間加熱還流した。溶媒は減圧下で留去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル : ヘキサン 70 : 30 v/v) で精製してチオウレアを得た。このチオウレアをトリフルオロ酢酸 (4 ml) に溶解し、そしてこの溶液を 50℃ で 4 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留

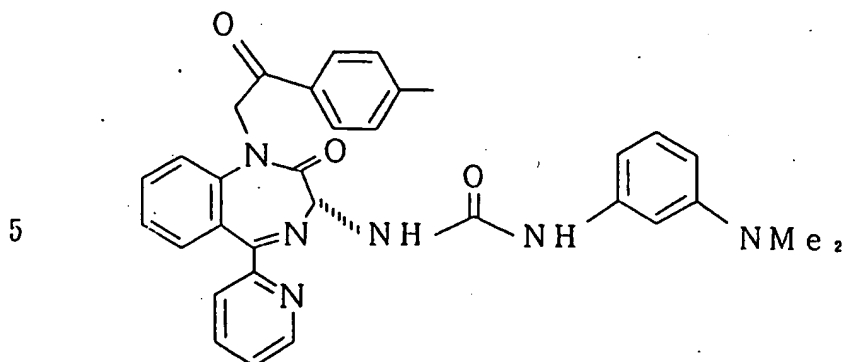
去し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出液 クロロホルム：メタノール：酢酸 20：2：1 v/v/v）で精製して  
 (R) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェ  
 ナシル) - 5 - (2 - ピリジル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピ  
 ン - 2 - オンを得た (9.3 mg、80%)。



10

(S) - 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メチルフェ  
 ナシル) - 5 - (2 - ピリジル) - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼ  
 ピン - 2 - オンは 2 (R) - アミノ - N - [2, 3 - ジヒドロ - 1  
 - (4' - メチルフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - (2 - ピリジル)  
 - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - (S) - イル] ベンゼン  
 プロパンアミドを使用して 0.19 ミリモル規模で上記の方法に従っ  
 て調製した。生成物は、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー  
 （溶出液 クロロホルム：メタノール：酢酸 20：2：1 v/  
 v/v）後に 73% の収量 (5.3 mg) で単離された。

20



3-ジメチルアミノ安息香酸 (80 mg、0.445 ミリモル) とトリエチルアミン (90  $\mu$ l、0.65 ミリモル) のベンゼン (4 ml) 10 攪拌溶液にジフェニルホスホリルアジド (0.291 ml、0.65 ミリモル) を加えた。この混合物を4時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をジクロロメタン (1 ml) に溶解し、そして (R) -3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-(2-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (43 mg、0.112 ミリモル) のジクロロメタン (1 ml) 溶液 15 に加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン 70:30~100:0 v/v) で精製して (R) -1-[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-(2-ピリジル)-1H-1, 4-ベンゾ 20 ジアゼピン-3-イル]-3-(3-ジメチルアミノフェニル) ウレアを得た (34 mg、56%)。

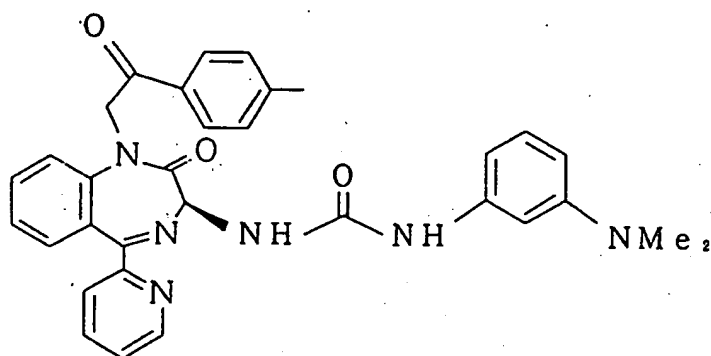
Rf (クロロホルム:メタノール:酢酸 20:2:1 v/v/v) 0.55。

25 MS (FAB) m/e = 547.4 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR

$\delta$  : 8.61 (1H, d,  $J=4.95$  Hz) ;  
 8.08 (1H, d,  $J=7.92$  Hz) ; 7.77 (3H, m) ;  
 7.52~7.03 (10H, m) ;  
 6.89 (1H, s) : 6.53 (1H, m) ;  
 6.40 (1H, m) ; 5.80 (1H, d,  $J=7.92$  Hz) ;  
 5.30 (1H, d,  $J=17.5$  Hz) ;  
 5.04 (1H, d,  $J=17.5$  Hz) ; 2.88 (6H, s) ;  
 2.36 (3H, s) 。

$[\alpha]_D^{25}$  (c=0.34、クロロホルム) +105°。



(S)-1-〔2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシ  
 ル)-2-オキソ-5-(2-ピリジル)-1H-1,4-ベンゾ  
 ジアゼピン-3-イル〕-3-(3-ジメチルアミノフェニル)ウ  
 レアは (S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-メチ  
 ルフェナシル)-5-(2-ピリジル)-2H-1,4-ベンゾジ  
 アゼピン-2-オンを使用して0.14ミリモル規模で上記の方法に  
 従って調製した。生成物はシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー  
 (溶出液 酢酸エチル:ヘキサン 80:20 v/v) 後に  
 28%の収量(21mg)で単離された。



Rf (クロロホルム：メタノール：酢酸 20：2：1 v/v/v) 0.55。

MS (FAB)  $m/e = 547.3$   $[M+H]^+$

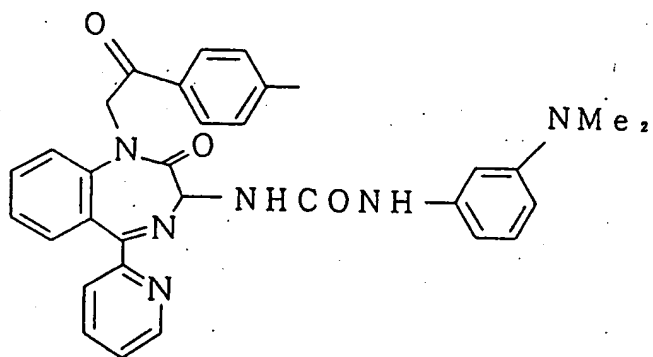
$^1\text{H}$  NMR

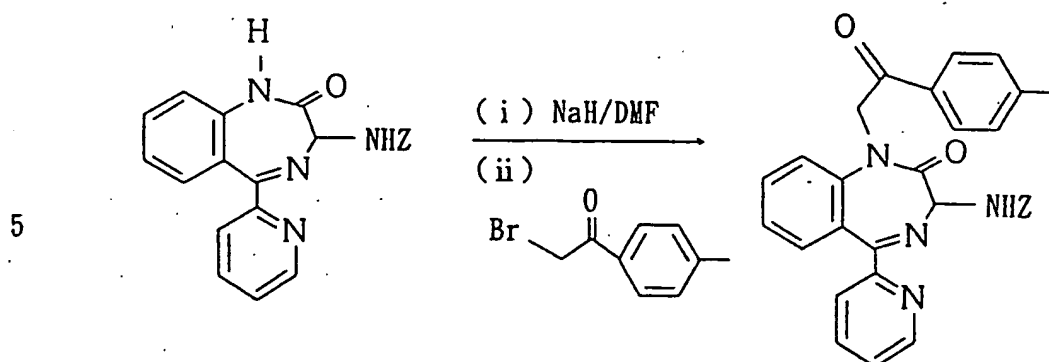
5  $\delta$  : 8.60 (1H, d,  $J = 4.95 \text{ Hz}$ ) ;  
8.08 (1H, d,  $J = 7.90 \text{ Hz}$ ) ; 7.78 (3H, m) ;  
7.50~7.03 (10H, m) ;  
6.89 (1H, s) : 6.53 (1H, m) ;  
6.41 (1H, m) ; 5.80 (1H, d,  $J = 7.90 \text{ Hz}$ ) ;  
10 5.32 (1H, d,  $J = 17.5 \text{ Hz}$ ) ;  
5.04 (1H, d,  $J = 17.5 \text{ Hz}$ ) ; 2.88 (6H, s) ;  
2.36 (3H, s)。

$[\alpha]_D$  (c=0.21、クロロホルム)  $-12.4^\circ$ 。

実施例 35

15





3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-5-(2-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン水  
 和物 (404 mg、1 ミリモル) をジメチルホルムアミドと共沸し、  
 0℃のこのジメチルホルムアミド (10 ml) 攪拌溶液にナトリウム  
 ヒドリド (42 mg、1.4 当量、80%油性) を加えた。0℃で45  
 分間攪拌した後、混合物を2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノ  
 ン (320 mg、1.5 ミリモル) で処理した。室温で3時間攪拌した  
 後、反応混合物を濃縮した。混合物を酢酸エチルと5%重炭酸カリ  
 ウムで分配し、有機層をろ過し (ワットマン1PSろ紙)、そして  
 留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (溶出液 70%  
 酢酸エチル-ヘキサン) で精製して3-ベンジロキシカルボニルア  
 ミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-(2-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを  
 得た (305 mg、59%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 8.65 (1H, d, J = 8 Hz) ;

8.20 (1H, d, J = 8 Hz) ;

7.90~7.35 (15H, m) ;

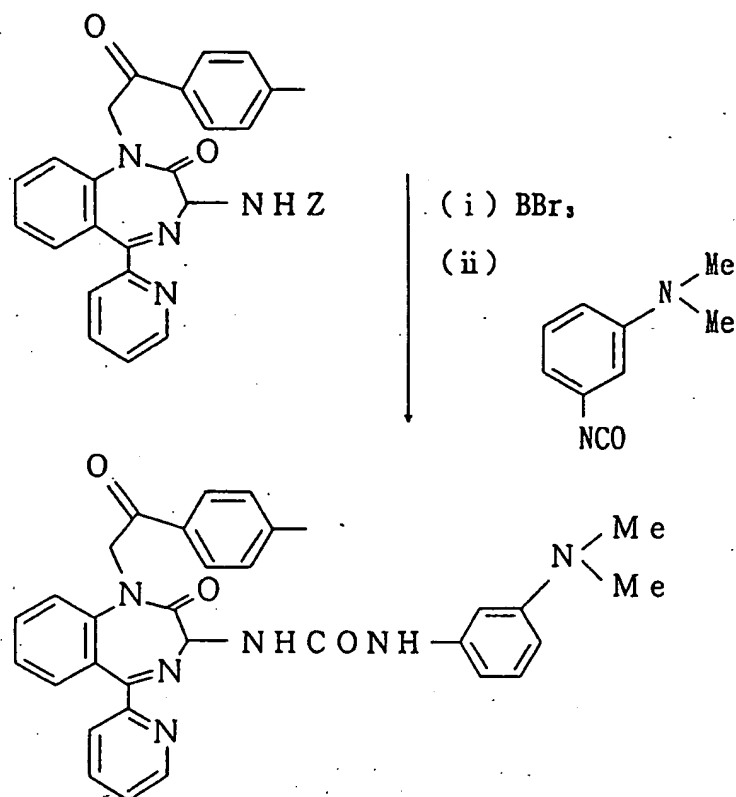
6.80 (1H, d, J = 8 Hz) ;

5.65 (1H, d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ;  
 5.50 (1H, d,  $J = 17 \text{ Hz}$ ) ;  
 5.20 (1H, s) ; 5.10 (1H, d,  $J = 17 \text{ Hz}$ ) ;  
 2.45 (3H, s) 。

5

10

15



20

25

3-ベンジロキシカルボニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-(2-ピリジル)-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (305 mg、0.59ミリモル) を -78℃ のジクロロメタンにとり、そして1Mの三臭化ホウ素 (4 ml) で処理した。反応物を室温に温め、そして1時間攪拌した。この混合物を0℃に冷却し、冷1M水酸化ナトリウムで塩基性とした。生成物をクロロホルムで抽出し、塩水で洗浄し、ろ過し、そして留

去し、トルエン (5 ml) にとった。これをイソシアネート (1 ミリ  
モル) のトルエン (10 ml) 溶液で室温で処理した。48 時間後に  
反応物を濃縮し、酢酸エチルと 5% 重炭酸カリウムで分配した。有  
機層を塩水で洗浄し、ろ過しそして留去し、シリカゲルフラッシュ  
5 クロマトグラフィー (溶出液 85% 酢酸エチル-ヘキサン) で精  
製して 1- [2, 3-ジヒドロ-1- (4'-メチルフェナシル)  
-2-オキソ-5- (2-ピリジル) -1H-1, 4-ベンゾジア  
ゼピン-3-イル] -3- (3-ジメチルアミノフェニル) ウレア  
を得、これをアセトニトリル/水で凍結乾燥した (78mg、24%  
10 > 99% の純度)。

$$[M+H] = 547.3.$$

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 8.55 (1H, d, J = 8 Hz) ;

8.05 (1H, d, J = 8 Hz) ;

15 7.70 ~ 6.85 (16H, m) ;

6.45 (1H, d, J = 8 Hz) ;

6.35 (1H, d, J = 8 Hz) ;

5.75 (1H, d, J = 8 Hz) ;

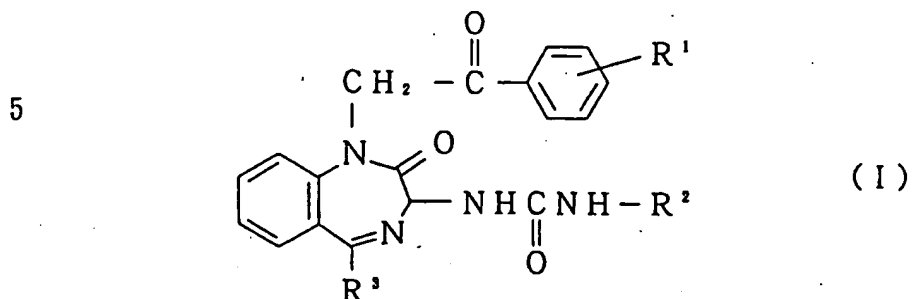
5.15 (1H, d, J = 18 Hz) ;

20 4.95 (1H, d, J = 17 Hz) ;

2.80 (6H, s) ; 2.30 (3H, s) 。

## 請 求 の 範 囲

## 1) 式



(式中の記号は次の意味を示す。)

10  $R^1$  : 水素原子、低級アルキル基又は水酸基。

$R^2$  : (a)少なくとも1つの下記置換基で置換されたフェニル基：  
置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、シア  
ノ基、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシカル  
ボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基又は3  
15 乃至7員含窒素複素環基；

(b)ピリジル基；或いは

(c)ベンズイミダゾリル基。

$R^3$  : フェニル基又はピリジル基。

但し、 $R^1$  が水素原子又は低級アルキル基でありそして

20  $R^2$  が低級アルキル置換フェニル基であるとき、 $R^3$  はピ  
リジル基である。)

で示される新規ベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬的に許容さ  
れる塩。

2)  $R^1$  が低級アルキル基であり、 $R^2$  が低級アルキル置換フェニ  
25 ル基を除いて上記定義のとおりであり、そして $R^3$  がフェニル基  
である請求の範囲1に記載の化合物又はその製薬的に許容される

塩。

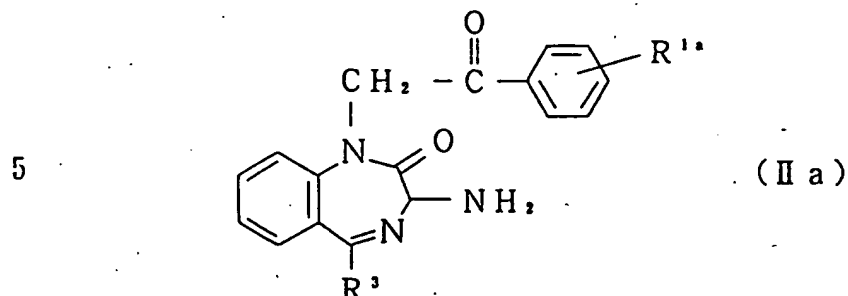
3)  $R^2$  が (置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基又は 3 乃至 7 員含窒素複素環基で置換された) フェニル基である請求の範囲 2 に記載の化合物又はその製薬的に許容される塩。

4)  $R^3$  がピリジル基である請求の範囲 1 に記載の化合物又はその製薬的に許容される塩。

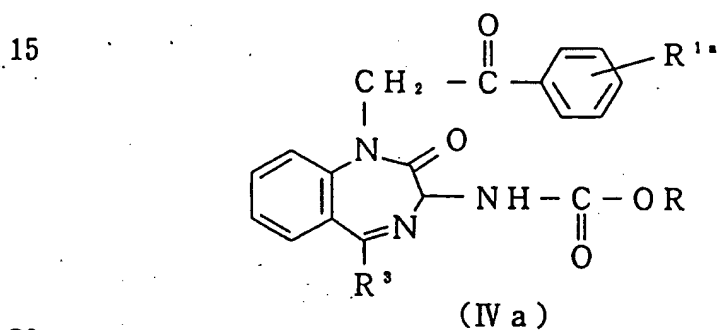
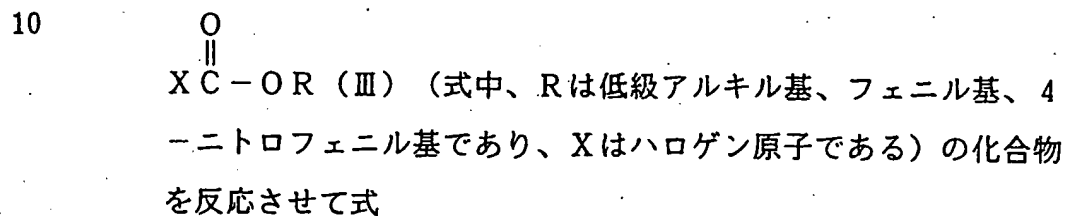
5)  $R^1$  が低級アルキル基であり、 $R^2$  が (置換されていてもよいアミノ基又は低級アルキル基で置換された) フェニル基である請求の範囲 4 に記載の化合物又はその製薬的に許容される塩。

6) (R) - 1 - [2, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-ジメチルアミノフェニル) ウレア、(+)-1-[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-ジメチルアミノフェニル) ウレア又は (±)-1-[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-(2-ピリジル)-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル] - 3 - (3-ジメチルアミノフェニル) ウレア

7) (a) 式



(式中、R<sup>14</sup>は水素原子又低級アルキル基であり、R<sup>3</sup>は上記定義のとおりである。)の化合物とその反応対応量の式



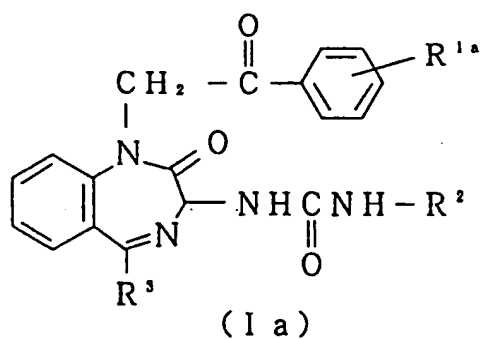
20

(R<sup>14</sup>、R<sup>3</sup>及びRは上記定義のとおりである)の化合物を得て、次いで該化合物とその反応対応量の式H<sub>2</sub>N-R<sup>2</sup> (V)

(式中、R<sup>2</sup>は上記定義のとおりである)の化合物と反応させて式

25

5

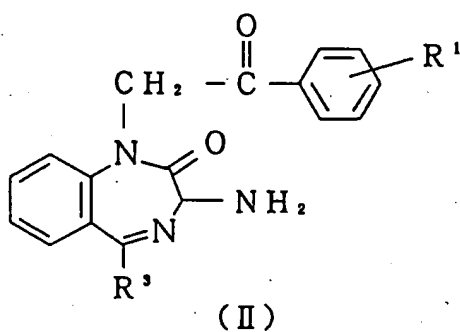


(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は上記定義のとおりである) の化合物を製造するか、

10

(b) 式

15

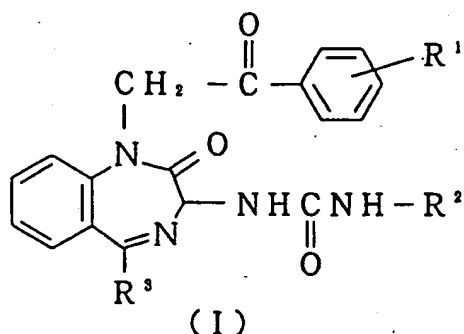


20

(式中、 $R^1$  及び  $R^3$  は上記定義のとおりである) の化合物とその反応対応量の式  $OCN-R^2$  (VI) (式中、 $R^2$  は上記定義のとおりである) の化合物 (市販あるいは用時調製により得られる) を反応させて式



5



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は上記定義のとおりである) の化合物を製造する方法。

10

8) 上記式 (I) で示される化合物又はその製薬的に許容される塩と製薬的に許容される製剤希釈剤及び／又は担体とからなる製薬組成物。

9) CCK-B 受容体拮抗作用またはガストリン受容体拮抗作用を有する請求の範囲 8 に記載の医薬組成物。

15

10) CCK-A 受容体に関連する副作用を誘発することなく、ガストリンによって制御される生理学的機能障害によって誘発される疾患、特に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群の治療薬である請求の範囲 9 に記載の医薬組成物。

20

11) CCK-A 受容体に関連する副作用を誘発することなく、ガストリン B 受容体によって制御される生理学的機能障害によって誘発される疾患、特に食欲調節系の障害及び疼痛によって誘発される疾患の治療薬、または抗不安剤等の中枢神経系の障害の治療薬である請求の範囲 9 に記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00844

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D243/24, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D243/06-243/38, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 61-63666 (Merck & Co., Inc.), April 1, 1986 (01. 04. 86), Line 5, lower left column, page 1 to line 16, lower left column, page 2 and line 10, upper right column to line 7, lower left column, page 21 (Family: none)	1-11
A	"NATURE" <u>312</u> , page 363 (1984)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 10, 1993 (10. 09. 93)

Date of mailing of the international search report

October 5, 1993 (05. 10. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D243/24, A61K31/55

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D243/06-243/38, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 61-63666 (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド) 1. 4月, 1986 (01. 04. 86) 第1頁左下欄第5行-第2頁左下欄第16行および第21頁 右上欄第10行-同頁左下欄第7行 (ファミリーなし)	1-11
A	"NATURE" 312, 第363頁 (1984)	1-11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 09. 93

国際調査報告の発送日

05.10.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

主 代 静 義

⑤

4 C

7 1 8 0

電話番号 03-3581-1101 内線 3453